

RIVM Rapport 601044001/2010

## **Tijdelijke nano-referentiewaarden**

Bruikbaarheid van het concept en van de gepubliceerde methoden

S. Dekkers  
C. de Heer

Contact:  
Susan Dekkers  
Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting  
susan.dekkers@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, in het kader van de signalerende taken van KIR-nano en het deskundigenplatform Arbo.

© RIVM 2010

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

## Rapport in het kort

### **Tijdelijke nano-referentiewaarden**

Bruikbaarheid van het concept en van de gepubliceerde methoden

Momenteel is nog onvoldoende wetenschappelijke kennis beschikbaar om gezondheidkundige grenswaarden vast te stellen voor de maximale blootstelling voor mensen die werken met nanomaterialen. Als alternatief kunnen ‘tijdelijke nano-referentiewaarden’ als pragmatische richtwaarden worden gebruikt om de blootstelling van werknemers te beperken.

Dit blijkt uit onderzoek dat in opdracht van het ministerie van SZW is uitgevoerd door het Kennis- en Informatiepunt Risico’s van nanotechnologie (KIR-nano) van het RIVM, met medewerking van het door hen ingestelde deskundigenplatform Arbo. Er is nog weinig bekend over de mogelijke gezondheidsrisico’s van de zeer kleine nanodeeltjes. Vooralsnog kan niet worden uitgesloten dat de schadelijke effecten van stoffen in nanovorm groter zijn dan die van chemische stoffen in conventionele (niet-nano)vorm.

Voor dit onderzoek zijn de bruikbaarheid van tijdelijke nano-referentiewaarden en de twee methoden die in de literatuur zijn beschreven om dit soort waarden te bepalen, geëvalueerd. Een daarvan is positief beoordeeld. Deze methode is vervolgens toegepast om tijdelijke nano-referentiewaarden af te leiden voor de 23 meest gebruikte nanomaterialen, waaronder koolstofbuisjes (gebruikt om materialen te versterken) en nanozilver (gebruikt vanwege diens antibacteriële eigenschappen). Deze waarden zijn uitsluitend bedoeld als pragmatische richtwaarden, en garanderen niet dat een blootstelling lager dan de nano-referentiewaarde veilig is. Het blijft daarom belangrijk om de blootstelling van werknemers aan nanomaterialen, zo laag mogelijk te houden. Bovendien heeft het de hoogste prioriteit om zo snel mogelijk voldoende kennis te ontwikkelen om specifieke gezondheidkundige grenswaarden vast te stellen die de gezondheid van werknemers daadwerkelijk beschermen.

Trefwoorden: nanomaterialen, tijdelijke nano-referentiewaarden, arbeidsveiligheid, werknemer, blootstelling



## Abstract

### **Provisional nano-reference values**

Applicability of the concept and of published methods

The current body of scientific knowledge is inadequate to enable health-based occupational exposure limits for nanomaterials to be derived. As an alternative, provisional nano-reference values can be used as pragmatic benchmark levels to reduce the exposure of employees to nanomaterials.

This was the primary conclusion of a study commissioned by the Ministry of Social Affairs and Employment and carried out by the Knowledge and Information Centre Risks of Nanotechnology (KIR-nano) of the RIVM in cooperation with the expert platform on working conditions. Little information is available at the present time on the possible health risks of nanoparticles. Consequently, the possibility that substances in nano form are more toxic than substances in conventional (non-nano) form cannot be ruled out.

This study evaluates the usefulness of provisional nano-reference values and of two published methods to derive such reference values. One of these methods was considered useful and subsequently used to derive provisional nano-reference values for the 23 most commonly applied nanomaterials, such as carbon nanotubes (used to strengthen materials) and nanosilver (used because of its antibacterial properties). The derived values are only to be used as pragmatic benchmark levels – they do not guarantee that an exposure to nanomaterials below these values is safe. It therefore remains important that employers minimise the exposure of their employees to nanomaterials as much as possible. In addition, the development of adequate knowledge to derive specific health-based exposure limits that actually do protect the health of employees should be given the highest priority.

Key words: nanomaterials, provisional nano-reference values, occupational safety, worker, exposure



## Inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>9</b>
<b>Summary</b>	<b>13</b>
<b>1</b>	<b>Introductie</b> <b>17</b>
<b>2</b>	<b>Het concept en de BSI-benadering</b> <b>19</b>
2.1	Het concept 19
2.2	De BSI-benadering 19
<b>3</b>	<b>Bruikbaarheid van het concept</b> <b>21</b>
3.1	Is het concept nano-referentiewaarde voor werkgevers in de praktijk bruikbaar voor bescherming van de gezondheid van werknemers? 21
3.1.1	Gebruik 21
3.1.2	Naamgeving 22
3.1.3	Conclusie concept 22
<b>4</b>	<b>Bruikbaarheid van gepubliceerde methoden</b> <b>23</b>
4.1	Wat is de mening van de deskundigen over de methode waarmee NIOSH en BSI nano-referentiewaarden hebben afgeleid? Zijn de aannames valide en geeft deze methode de stand van de wetenschap weer op dit terrein? 23
4.1.1	Toepassing BSI-benadering 23
4.1.2	Definitie nanomateriaal 26
4.1.3	Definitie blootstellingsmaat 26
4.1.4	Meetbaarheid 26
4.1.5	Haalbaarheid 27
4.1.6	Indeling categorieën 27
4.1.7	Gezondheidskundige grenswaarde als uitgangspunt 29
4.1.8	Stofspecifieke benadering 29
4.1.9	Onderbouwing correctiefactoren 30
4.1.10	Reacties andere (internationale) deskundigen op de BSI-benadering 30
4.1.11	Conclusie BSI-benadering 32
4.2	Wat is de mening van de deskundigen over andere gepubliceerde methoden voor het afleiden van nano-referentiewaarden? Zijn de aannames valide en geeft deze methode de stand van de wetenschap weer op dit terrein? 33
4.2.1	Andere gepubliceerde methoden 33
4.2.2	Voorstel IFA 34
4.2.3	Aandachtspunten 34
4.2.4	Vergelijking met voor specifieke nanodeeltjes voorgestelde OELs en DNELs 36
4.2.5	Conclusie andere methoden 38

<b>5</b>	<b>Nano-referentiewaarden volgens het IFA voorstel</b>	<b>41</b>
5.1	Indien een gepubliceerde methode door de deskundigen toepasbaar wordt geacht voor het afleiden van nano-referentiewaarden, welke nano-referentiewaarden levert het toepassen van deze methode voor de meest toegepaste nanodeeltjes dan op?	41
<b>6</b>	<b>Conclusies</b>	<b>43</b>
	<b>Dankwoord</b>	<b>47</b>
	<b>Literatuur</b>	<b>49</b>



## Samenvatting

### Tijdelijke nano-referentiewaarden

De minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid heeft Kennis- en Informatiepunt Risico's van Nanotechnologie (KIR-nano) verzocht zich over het afleiden van nano-referentiewaarden te buigen en hierbij het deskundigenplatform Arbo te betrekken. Met de term 'nano-referentiewaarde' wordt een in de praktijk bruikbare waarde voor blootstelling bedoeld, die geen wetenschappelijk afgeleide gezondheidkundige waarde is en ook niet als zodanig mag worden gehanteerd. In het verzoek van 3-september 2009 wordt naar de mening van de deskundigen over deze materie gevraagd in de vorm van een aantal deelvragen.

### **Is het concept nano-referentiewaarde voor werkgevers in de praktijk bruikbaar voor bescherming van de gezondheid van werknemers?**

De bruikbaarheid van het concept nano-referentiewaarden wordt in beginsel positief beoordeeld, aangezien nano-referentiewaarden kunnen bijdragen aan een verlaging van de blootstelling van werknemers aan nanomaterialen. Nano-referentiewaarden kunnen als tijdelijke pragmatische richtwaarde worden gebruikt, in afwachting van de vaststelling van specifieke gezondheidkundige grenswaarden voor nanomaterialen. Hierbij is het belangrijk dat duidelijk is en ook helder wordt gecommuniceerd dat nano-referentiewaarden geen gezondheidkundige grenswaarden zijn en niet als veilige blootstellingslimieten voor de werkplek moeten worden gezien. Om te benadrukken dat deze waarden een tijdelijk karakter kennen wordt voorgesteld om de term 'tijdelijke nano-referentiewaarde' te hanteren. In de praktijk moeten werkgevers altijd proberen de blootstelling aan nanomaterialen zo laag mogelijk te houden (ALARA-principe (As Low As Reasonably Achievable)), ook als dat betekent dat de blootstelling veel lager is dan de tijdelijke nano-referentiewaarde.

### **Zo ja, wat is de mening van de deskundigen over de methode waarmee het 'National Institute for Occupational Safety and Health' (NIOSH) en het 'British Standards Institution' (BSI) nano-referentiewaarden hebben afgeleid? Zijn de aannames valide en geeft deze methode de stand van de wetenschap weer op dit terrein?**

Omdat de NIOSH-methode een integraal onderdeel van de BSI-methode uitmaakt, wordt in dit rapport alleen over de BSI-benadering gesproken. Het deskundigenplatform Arbo en KIR-nano zijn van mening dat de BSI-benadering niet direct toepasbaar is voor het afleiden van tijdelijke nano-referentiewaarden. Het is met de huidige kennis niet mogelijk de validiteit van alle aannames te bepalen. Er zijn echter aanwijzingen dat sommige aannames mogelijk niet valide zijn. De BSI-benadering geeft de stand van de wetenschap weer op dit terrein in die zin dat de bestaande kennis is benut, maar eveneens dat er nog veel hiaten in onze kennis over de effecten van nanomaterialen zijn.

De belangrijkste kanttekeningen bij de BSI-benadering zijn:

- Het gebruik van  $\text{mg}/\text{m}^3$  als blootstellingsmaat, terwijl naast massa ook het aantal deeltjes, de deeltjesgrootte en de oppervlakte van de deeltjes van belang kunnen zijn.
- Het is niet eenvoudig (en in sommige gevallen misschien niet mogelijk) om met de beschikbare meetinstrumenten en -methoden de door de BSI voorgestelde benchmark exposure levels te meten.
- De categorie CMAR (bestaande uit nanomateriaal waarvan de niet-nano (grotere) vorm geclassificeerd is als Carcinogeen, Mutageen, Astmageen of Reprotoxisch) sluit niet aan bij de systematiek van afleiding van grenswaarden in Nederland, aangezien grenswaarden gebaseerd zijn op het meest kritische effect en niet op de gevaarsindeling.
- Het is onduidelijk hoe de BSI-benadering moet worden toegepast op gecoate deeltjes.
- Door gebruik te maken van gezondheidkundige grenswaarden, kan de mogelijkheid op andere effecten dan waargenomen bij de niet-nanovorm uit het oog worden verloren. Bovendien is onduidelijk hoe nano-referentiewaarden moeten worden bepaald voor nanomaterialen waarvoor geen niet-nanovorm van het materiaal geïdentificeerd kan worden.
- Het gebruik van een stofspecifieke nano-referentiewaarde benadering gaat er van uit dat de toxiciteit van nanodeeltjes voornamelijk door hun chemische samenstelling wordt bepaald, terwijl de fysieke eigenschappen van de deeltjes hier ook een belangrijke rol in kunnen spelen.
- De onderbouwing voor de door de BSI voorgestelde correctiefactoren voor veronderstelde verschillen tussen conventionele stoffen (de niet-nanovorm) en nanomaterialen is beperkt.

De deskundigen zijn desalniettemin van mening dat er op korte termijn een handreiking aan werkgevers moet worden gegeven. Als dit niet gebeurt, wordt er impliciet geaccepteerd dat de huidige grenswaarden voor conventionele stoffen (de niet-nanovorm) ook voor nanomaterialen gelden en afdoende zijn, terwijl de toxiciteit van nanodeeltjes mogelijk groter is dan die van grotere deeltjes (de niet-nanovorm) van dezelfde stof. Tijdelijke nano-referentiewaarden zouden hierbij als pragmatische richtwaarden kunnen worden gebruikt, totdat het mogelijk is om gezondheidkundige grenswaarden voor nanomaterialen vast te stellen.

#### **Zo nee, zijn er andere methoden gepubliceerd die hier wel aan voldoen?**

Het 'Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung' (IFA) heeft als reactie op de BSI-benadering een alternatieve benadering voorgesteld. Voor zover bekend zijn er geen andere geschikte methoden gepubliceerd voor het afleiden van tijdelijke nano-referentiewaarden (of vergelijkbare richtwaarden).

Het IFA-voorstel kent een aantal voordelen ten opzichte van de BSI-benadering. Om te beginnen zijn de door IFA voorgestelde waarden uitgedrukt in een relevante meetbare blootstellingsmaat (aantal deeltjes per  $\text{cm}^3$ ). Daarnaast maakt de IFA gebruik van een eenvoudig toepasbare generieke benadering, welke ook op gecoate deeltjes kan worden toegepast en waarbij het niet nodig is de niet-nanovorm van het nanomateriaal te identificeren. Het deskundigenplatform en KIR-nano zijn daarom van mening dat het IFA-voorstel de voorkeur verdient boven de BSI-benadering en direct in Nederland kan worden toegepast. Een aantal aandachtspunten, zoals hoe er moet worden omgegaan met deeltjes, aggregaten en agglomeraten met een afmeting  $> 100$  nm, kunnen in een later stadium worden opgepakt. Het IFA-voorstel geeft net als de BSI-benadering de stand van de wetenschap weer op dit terrein in die zin dat de bestaande kennis is benut, maar eveneens dat er nog veel hiaten in onze kennis over de effecten van nanomaterialen zijn. Daarom is het belangrijk regelmatig te evalueren of nieuwe gegevens over (specifieke) nanomaterialen aanleiding geven voor het aanpassen van de generiek geformuleerde nano-referentiewaarden.

**Welke nano-referentiewaarden levert het toepassen van het IFA-voorstel op de meest toegepaste nanodeeltjes op?**

Wanneer het IFA-voorstel wordt toegepast op de 23 meest toegepaste nanodeeltjes (zie paragraaf 4.1.1), levert dit afhankelijk van het type nanodeeltje een tijdelijke nano-referentiewaarden op van:

- 20.000 deeltjes/cm<sup>3</sup> voor Ag, Fe, Au, Pb, La, TiO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub>, ZnO, SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>x</sub>O<sub>y</sub>, SnO<sub>2</sub>, CoO en nanoklei;
- 40.000 deeltjes/cm<sup>3</sup> voor C<sub>60</sub>, carbon black, TiN, Sb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, polymeren, polystyreen, dendrimeren en koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten zijn uitgesloten; en
- 0,01 vezels/cm<sup>3</sup> voor koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten.

Deze tijdelijke nano-referentiewaarden zijn enkel bedoeld als pragmatische richtwaarden en mogen niet als veilige blootstellingslimieten voor de werkplek worden beschouwd. In de praktijk moeten werkgevers altijd proberen de blootstelling aan nanomaterialen zo laag mogelijk te houden (ALARA-principe), ook als dat betekent dat de blootstelling veel lager is dan de tijdelijke nano-referentiewaarde. Wanneer er voldoende gegevens voor het afleiden van een gezondheidkundige grenswaarde van een specifiek nanomateriaal beschikbaar zijn, verdient de afleiding van specifieke gezondheidkundige grenswaarden de voorkeur.



## Summary

### Provisional nano-reference values

The Ministry of Social Affairs and Employment commissioned the Knowledge and Information Centre Risks of Nanotechnology (KIR-nano) to investigate the derivation of nano-reference values and to include the expert platform on working conditions in their investigation. The term ‘nano-reference value’ refers to a value that can be used in practical situations to assess occupational exposure to nanomaterials. It is not a scientifically derived health-based exposure limit and therefore should not be used as such. In their order, dated September 3, 2009, the Ministry expressly asked that the experts give their consensus opinion on this matter by answering several questions.

### **Is the ‘nano-reference value’ a useful practical tool that can be used by employers to protect their employees’ health?**

In principle, the concept of nano-reference values is generally regarded as being useful since nano-reference values can contribute to a reduction in the exposure of employees to nanomaterials. Nano-reference values can be used as temporary pragmatic benchmark levels – until health-based limit values are derived for specific nanomaterials. It should be made clear that nano-reference values are not health-based limit values and should not be used as safe occupational exposure limits. Consequently, the term ‘provisional’ nano-reference value has been proposed to stress the temporary character of the nano-reference values. In practice, employers should always try to minimise as much as possible the exposure to nanomaterials (ALARA principle), even if this means that the exposure is far below the provisional nano-reference values.

### **If so, what is the opinion of the experts on the methods that NIOSH and BSI use to derive nano-reference values? Are the assumptions valid and do these methods reflect the current state of scientific knowledge in this area?**

Because the NIOSH method is an integral part of the BSI approach, this report only refers to the BSI approach. The expert platform and KIR-nano consider the BSI approach not to be directly applicable for the derivation of provisional nano-reference values. Given the current state of knowledge, it is not possible to validate all of the assumptions on which the BSI approach is based, and evidence does exist that at least some of the assumptions may not be valid. The BSI approach does reflect the current state of scientific knowledge in this area in the sense that existing knowledge has been used in developing the approach. However, there are still many gaps in our knowledge on the effects of nanomaterials.

The most important comments on the BSI approach are:

- The use of  $\text{mg}/\text{m}^3$  as exposure metrics, even though the number of particles, particle size and the surface area, in addition to mass, may also be important
- It will be difficult (and in some cases even impossible) with the currently available instruments and methods to measure the benchmark exposure levels at the level proposed by BSI.
- The CMAR category does not fit with the methodology used to assess occupational exposure limits as applied in the Netherlands, since the occupational exposure limit are based on the most critical effect and not on hazard classification.
- It is not clear how the BSI approach should be applied to coated nanomaterials.
- By using health-based exposure limits, the possibility of other effects than those observed for the non-nano form may be overlooked. Furthermore, it is not evident how nano-

reference values should be derived for nanomaterials for which no non-nano form can be identified.

- The use of substance-specific nano-reference values assumes that the toxicity of nanoparticles is mainly determined by their chemical composition. However, physical characteristics of the particles can also play an important role in determining their toxicity.
- The proposed correction factors for differences between conventional substances (the non-nano form) and nanomaterials are not scientifically substantiated.

Despite these drawbacks to the BSI approach, the experts consider it necessary to provide employers with some guidance as soon as possible. Without such guidance, the current exposure limits for conventional substances (the non-nano form) will implicitly be accepted to be applicable to and adequate for nanomaterials as well, even though the toxicity of nanoparticles may be greater than that of larger particles (the non-nano form) of the same substance.

Provisional nano-reference values can be used as pragmatic benchmark levels until it is possible to derive health-based exposure limits for nanomaterials.

**If not, have other methods been published that are based on valid assumptions and which reflect the current state of scientific knowledge in this area?**

In its comments on the BSI approach, the 'Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung' (IFA) has included an alternative proposal. To the best of our knowledge, no other suitable methods to derive provisional nano-reference values (or similar benchmark levels) have been published.

The IFA proposal has two main advantages over the BSI approach. First, the benchmark exposure limits proposed by IFA are expressed in a relevant and measurable exposure metrics (the number of particles/cm<sup>3</sup>). Second, IFA uses an easily applicable generic approach, which can also be applied to coated nanoparticles and for which it is not necessary to identify the non-nano form of the nanomaterial. The expert platform and KIR-nano therefore prefer the IFA proposal over the BSI approach and consider the IFA proposal to be directly applicable in the Netherlands. Several remaining comments, such as how to deal with particles or agglomerates/aggregates larger than 100 nm can be addressed in a later stage. Similar to the BSI approach, the IFA proposal does reflect the current state of scientific knowledge in this area in the sense that the approach is based on existing knowledge, always taking into consideration that many gaps still exist in our knowledge on the effects of nanomaterials. It is therefore important to evaluate new data on (specific) nanomaterials on a regular basis to assess if the generic nano-reference values need to be adjusted.

**What would the nano-reference values be if the IFA proposal were to be applied to the most commonly used nanoparticles?**

Depending on the type of nanomaterial, the application of the IFA proposal to the 23 most commonly used nanoparticles (see paragraph 4.1.1.) leads to the following provisional nano-reference values:

- 20,000 particles/cm<sup>3</sup> for Ag, Fe, Au, Pb, La, TiO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub>, ZnO, SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>x</sub>O<sub>y</sub>, SnO<sub>2</sub>, CoO and nanoclay;
- 40,000 particles/cm<sup>3</sup> for C<sub>60</sub>, carbon black, TiN, Sb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, polymers, polystyrene, dendrimers and carbon nanotubes for which effects comparable to the effects of asbestos can be excluded;
- 0.01 fibres/cm<sup>3</sup> for carbon nanotubes for which effects comparable to the effects of asbestos cannot be excluded.

These provisional nano-reference values are only meant as pragmatic benchmark levels and should under no circumstance be regarded as safe occupational exposure limits. Employers should always attempt to minimise their employee's exposure to nanomaterials as much as possible (ALARA

principle), even if this means that the exposure is far below the provisional nano-reference values. When sufficient data are available to derive health-based exposure limits for specific nanomaterials, the derivation of specific health-based exposure limits is preferred.





# 1 Introductie

In haar advies ‘Veilig omgaan met nanodeeltjes op de werkplek’ adviseert de Sociaal Economische Raad (SER) de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid om de Gezondheidsraad met voorrang te verzoeken gezondheidskundige grenswaarden af te leiden voor een aantal veelgebruikte nanodeeltjes (SER, 2009a). De Gezondheidsraad heeft in antwoord op dat verzoek aangegeven, dat er te weinig wetenschappelijke kennis beschikbaar is voor het vaststellen van gezondheidskundig onderbouwde grenswaarden. Grenswaarden worden tegenwoordig meestal door de werkgever zelf vastgesteld (de zogenaamde private grenswaarden). Voor een aantal specifieke stoffen (bijvoorbeeld stoffen waarvoor de EU een grenswaarde vereist) stelt het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) grenswaarden vast (de zogenaamde publieke grenswaarden). In principe geven alle grenswaarden (zowel private als publieke) een gezondheidskundig veilig niveau aan. Dat geldt niet voor de grenswaarden voor stoffen waarvoor géén veilige grenswaarde kan worden vastgesteld (kankerverwekkende en mutagene stoffen) (SER, 2009b).

Indien het niet mogelijk is gezondheidskundige grenswaarden voor nanodeeltjes af te leiden, adviseert de SER dat er zogenaamde ‘nano-referentiewaarden’ worden ontwikkeld. Hiermee wordt een in de praktijk bruikbare waarde voor blootstelling bedoeld, die geen wetenschappelijk afgeleide gezondheidskundige waarde is en ook niet als zodanig mag worden gehanteerd.

Naar aanleiding van het SER-advies, is er op 2 juli 2009 door de Tweede Kamer een motie aangenomen waarin de regering wordt verzocht het Kennis- en Informatiepunt Risico’s van Nanotechnologie (KIR-nano) referentiewaarden op te laten stellen voor de meest toegepaste nanodeeltjes (Tweede Kamer der Staten Generaal, 2009).

De minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid heeft vervolgens KIR-nano verzocht zich over het afleiden van nano-referentiewaarden te buigen en hierbij het deskundigenplatform Arbo te betrekken. In het verzoek van 3 september 2009 wordt naar de mening van de deskundigen over deze materie gevraagd. De vraag laat zich hierbij ontleden in drie deelvragen:

- a. Is het concept nano-referentiewaarde voor werkgevers in de praktijk bruikbaar voor bescherming van de gezondheid van werknemers?
- b. Zo ja, wat is de mening van de deskundigen over de methode waarmee NIOSH en BSI nano-referentiewaarden hebben afgeleid? Zijn de aannames valide en geeft deze methode de stand van de wetenschap weer op dit terrein? Zo nee, zijn er andere methoden gepubliceerd die hier wel aan voldoen?
- c. Zo ja, dan verzoek ik KIR-nano (in afstemming met het deskundigenplatform) voor de meest toegepaste nanodeeltjes de nano-referentiewaarden die het toepassen van deze methoden oplevert, te publiceren.

De deelvragen zijn in vier bijeenkomsten van het deskundigenplatform Arbo en vier bijeenkomsten van een aantal deskundigen binnen KIR-nano besproken. De input van het deskundigenplatform en KIR-nano is in dit rapport samengevat. In dit traject zijn alleen wetenschappelijke deskundigen betrokken. Het draagvlak onder andere belanghebbenden (zoals het bedrijfsleven en de sociale partners) is niet getoetst.



## 2 Het concept en de BSI-benadering

### 2.1 Het concept

In het SER advies wordt een nano-referentiewaarde omschreven als een in de praktijk bruikbare waarde voor blootstelling die geen wetenschappelijke afgeleide gezondheidskundige waarde is en ook niet als zodanig mag worden gehanteerd. Het is de bedoeling dat nano-referentiewaarden een handreiking geven aan werkgevers om te voldoen aan de wettelijke verplichting van een werkgever om inzicht te geven in de aard, mate en duur van de blootstelling (SER, 2009a).

Het British Standards Institution (BSI) heeft in haar document getiteld ‘Nanotechnologies – Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials’ het gebruik van ‘benchmark exposure levels’ voorgesteld (BSI, 2007). De benchmark exposure levels zijn gebaseerd op de aanname dat de toxiciteit van nanodeeltjes groter is dan die van grotere deeltjes (de niet-nanovorm) van dezelfde stof. BSI geeft daarbij aan dat deze aanname niet voor alle nanodeeltjes zal gelden en vooral is ingegeven door het ‘voorzorgsprincipe’. Ondanks dat de voorgestelde benchmark exposure levels gerelateerd zijn aan huidige blootstellingslimieten, is er geen grondige en gezondheidskundige onderbouwing voor de benchmark exposure levels. De benchmark exposure levels zijn enkel bedoeld als pragmatische richtwaarden en mogen niet als veilige blootstellingslimieten voor de werkplek worden beschouwd.

### 2.2 De BSI-benadering

Als handvat voor het afleiden van nano-referentiewaarden, worden in het SER advies de door het NIOSH gepubliceerde afleiding van een grenswaarde voor nanotitaniumdioxide (NIOSH, 2005) en het BSI document over veilig werken met nanomaterialen (BSI, 2007) genoemd. Het National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) is een Amerikaanse federale instelling die verantwoordelijk is voor het uitvoeren van onderzoek en het uitbrengen van advies voor de preventie van werkgerelateerde letsels en aandoeningen. Het British Standards Institute (BSI) is het Nationale Standaardisatie Instituut van het Verenigd Koninkrijk. BSI gebruikt in haar benadering het verschil tussen de door NIOSH voorgestelde grenswaarde voor fijn en ultrafijn (nano) titaniumdioxide als één van de uitgangspunten. Daarom wordt in dit rapport over de bruikbaarheid van de BSI-benadering gesproken, waar de NIOSH-publicatie (als één van de uitgangspunten) al bij inbegrepen is.

In dit rapport zijn behalve naar het principe van de BSI-benadering zelf, ook de aannames en de door de BSI gekozen uitgangspunten beoordeeld. Dit rapport beperkt zich echter tot het doen van aanbevelingen. Het daadwerkelijk aanpassen van de BSI-benadering en/of het vaststellen van nieuwe aannames en uitgangspunten, vallen buiten deze opdracht.

BSI stelt voor om voor het afleiden van benchmark exposure levels onderscheid te maken in vier verschillende typen (categorieën) nanomaterialen. Tabel 1 bevat voor elke categorie een korte omschrijving van het type nanomateriaal en het voorstel van de BSI voor het afleiden van benchmark exposure levels.

Tabel 1: Voorstel BSI voor het indelen van nanomaterialen in categorieën en het afleiden van benchmark exposure levels

<b>Categorie</b>	<b>Omschrijving categorie</b>	<b>Voorstel benchmark exposure levels</b>
Vezels	Onoplosbare vezels met een hoog aspect ratio (> 3:1) en een lengte van > 5000 nm.	0,01 vezels/ml (zoals voor asbest vezels, gemeten met behulp SEM of TEM -scanning/transmission electron microscopy)
CMAR	Nanomateriaal waarvan de niet-nano (grotere) vorm geclassificeerd is als Carcinogeen, Mutageen, Astmageen of Reprotoxisch	0,1 x WEL (Worker Exposure Limit) (mg/m <sup>3</sup> ) (een veiligheidsmarge voor een verhoogde biobeschikbaarheid)
Onoplosbaar	Onoplosbare of slecht oplosbare nanomaterialen welke niet in de vezel of CMAR categorie vallen	0,066 x WEL (mg/m <sup>3</sup> ) (het verschil tussen de door de NIOSH voorgestelde blootstellingslimieten voor fijn* (1,5 mg/m <sup>3</sup> ) en ultrafijn** (0,1 mg/m <sup>3</sup> ) TiO <sub>2</sub> , welke gebaseerd is op het verschil in oppervlakte)
		20.000 deeltjes/ml (onderscheiden van de achtergrondconcentratie) (gebaseerd op de huidige stedelijke luchtverontreiniging van 20.000 tot 50.000 deeltjes/ml)
Oplosbaar	Oplosbare nanomaterialen welke niet in de vezel of CMAR categorie vallen	0,5 x WEL (mg/m <sup>3</sup> ) (omdat het voor goed oplosbare materialen onwaarschijnlijk is dat ze tot een grotere biobeschikbaarheid leiden)

\* Definitie van fijn: Deeltjes die met 'respirable particle sampling' kunnen worden opgevangen (ook wel omschreven als deeltjes met een diameter tussen de 0,1 en ongeveer 1 tot 3 µm).

\*\* Definitie van ultrafijn: Deeltjes met een diameter van < 0,1 µm.

Voor de indeling van de verschillende nanomaterialen in de vier categorieën en voor de voorgestelde manier waarop voor deze categorieën benchmark exposure levels kunnen worden afgeleid, maakt de BSI-benadering gebruik van verschillende aannames en uitgangspunten. Deze uitgangspunten en aannames worden in paragrafen 3.1 en 4.1 nader besproken.

## 3 Bruikbaarheid van het concept

### 3.1 Is het concept nano-referentiewaarde voor werkgevers in de praktijk bruikbaar voor bescherming van de gezondheid van werknemers?

Zowel binnen het deskundigenplatform als binnen KIR-nano is de bruikbaarheid van het concept nano-referentiewaarden voor de bescherming van de gezondheid van werknemers besproken. Met het concept wordt het principe bedoeld om in de praktijk bruikbare nano-referentiewaarden af te leiden die geen wetenschappelijke afgeleide gezondheidskundige waarde hebben. In de discussies kwamen de volgende aandachtspunten naar voren:

#### 3.1.1 Gebruik

Het concept nano-referentiewaarden is in beginsel bruikbaar, aangezien nano-referentiewaarden kunnen bijdragen aan een verlaging van de blootstelling van werknemers aan nanomaterialen. Nano-referentiewaarden kunnen, in afwachting van gezondheidskundige grenswaarden, als een tijdelijke richtwaarde worden gebruikt ter voorkoming van overmatige blootstelling. Als een dergelijke waarde er niet komt, wordt er impliciet geaccepteerd dat de huidige grenswaarden voor conventionele stoffen (de niet-nanovorm) ook voor nanomaterialen gelden en afdoende zijn. Omdat de toxiciteit van nanodeeltjes mogelijk groter is dan die van grotere deeltjes (de niet-nanovorm) van dezelfde stof, is het afleiden van nano-referentiewaarden gewenst.

Er moet wel duidelijk worden gesteld en gecommuniceerd dat nano-referentiewaarden geen gezondheidskundig onderbouwde waarden zijn. Dit betekent dat ongewenste gezondheidseffecten bij werknemers niet per definitie kunnen worden uitgesloten als de blootstelling onder de nano-referentiewaarde blijft. Nano-referentiewaarden zijn in de BSI-benadering *wel* op bestaande gezondheidskundige waarden gebaseerd.

Tevens moet duidelijk zijn welke juridische status er aan nano-referentiewaarden wordt toegekend en hoe ze in de praktijk gebruikt mogen worden. Dit geeft echter geen garantie voor een juiste interpretatie en een juist gebruik van nano-referentiewaarden. Bij de introductie van het grenswaardenbeleid in Nederland in de jaren zeventig van de vorige eeuw, werden vooral Amerikaanse TLV-waarden overgenomen, waarvan later bleek dat een groot deel niet op gezondheidskundige overwegingen was vastgesteld (Roach en Rappaport, 1990). In Nederland is later een strikte scheiding aangebracht, waarbij de gezondheidskundige overwegingen losgekoppeld werden van technische en economische haalbaarheidsoverwegingen. De maximaal aanvaarde concentratie op de werkplek (MAC-waarden, zoals ze destijds in Nederland genoemd werden) zijn vervolgens aangepast aan deze inzichten en transparantie over de basis is gecreëerd. Het in 2007 vernieuwde grenswaardenstelsel in Nederland accepteert enkel nog grenswaarden die gebaseerd zijn op gezondheidskundige overwegingen. Mochten deze niet haalbaar zijn, dan moet het bedrijf in een stappenplan aangegeven op welke wijze het maatregelen neemt om in de (naaste) toekomst wel aan deze grenswaarde te kunnen voldoen.

Vanwege bovengenoemde kanttekeningen is het essentieel expliciet te benadrukken dat nano-referentiewaarden een tijdelijk karakter hebben. Wanneer er voldoende gegevens voor het afleiden van een gezondheidskundige grenswaarde voor specifieke nanomaterialen beschikbaar zijn, verdient de afleiding van specifieke gezondheidskundige grenswaarden de voorkeur. Er moet worden voorkomen dat er met nano-referentiewaarden een schijnveiligheid wordt gecreëerd. Het is van belang dat werkgevers, ook bij blootstelling onder de nano-referentiewaarde, ernaar streven de blootstelling aan nanomaterialen zo laag mogelijk te houden (het ALARA-principe (As Low As Reasonably Achievable)), totdat gezondheidskundige grenswaarden kunnen worden afgeleid.

### **3.1.2 Naamgeving**

De naamgeving voor een in de praktijk bruikbare waarde voor blootstelling (die geen wetenschappelijke afgeleide gezondheidskundige waarde is) moet zorgvuldig worden gekozen. Een eenduidige en duidelijke omschrijving van deze waarde zal helpen bij het realiseren van een juiste, eenduidige interpretatie en een juist gebruik van deze waarden. De term ‘nano-referentiewaarde’ zou verwarrend kunnen zijn doordat de in de Verenigde Staten gebruikte ‘Reference values’ wel wetenschappelijk afgeleide gezondheidskundige waarden zijn. Echter de meest voor de handliggende alternatieve termen, zoals ‘richtwaarde’ of ‘streefwaarde’, worden in andere landen of kaders eveneens als gezondheidskundige waarden gebruikt. Bij gebrek aan een alternatieve term die nog niet in andere landen of kaders wordt gehanteerd, wordt voorgesteld om de term ‘tijdelijke nano-referentiewaarde’ te hanteren. ‘Tijdelijk’ om aan het geven dat deze waarden een tijdelijk karakter hebben. ‘Nano-’ om aan te geven dat het om stoffen gaat die in nano-vorm voorkomen. In het vervolg van dit rapport wordt daarom gesproken over tijdelijke nano-referentiewaarden.

### **3.1.3 Conclusie concept**

De bruikbaarheid van het concept nano-referentiewaarden wordt in beginsel positief beoordeeld, aangezien nano-referentiewaarden kunnen bijdragen aan een verlaging van de blootstelling van werknemers aan nanomaterialen. Nano-referentiewaarden kunnen als tijdelijke pragmatische richtwaarden worden gebruikt, in afwachting van de vaststelling van specifieke gezondheidskundige grenswaarden voor nanomaterialen. Hierbij is het belangrijk dat duidelijk is en ook helder wordt gecommuniceerd dat nano-referentiewaarden geen gezondheidskundige grenswaarden zijn en niet als veilige blootstellingslimieten voor de werkplek moeten worden gezien. Om te benadrukken dat deze waarden een tijdelijk karakter kennen wordt voorgesteld om de term ‘tijdelijke nano-referentiewaarde’ te hanteren. In de praktijk moeten werkgevers altijd proberen de blootstelling aan nanomaterialen zo laag mogelijk te houden (ALARA-principe), ook als dat betekent dat de blootstelling veel lager is dan de tijdelijke nano-referentiewaarde.

## 4 Bruikbaarheid van gepubliceerde methoden

### 4.1 Wat is de mening van de deskundigen over de methode waarmee NIOSH en BSI nano-referentiewaarden hebben afgeleid? Zijn de aannames valide en geeft deze methode de stand van de wetenschap weer op dit terrein?

Zowel binnen het deskundigenplatform als binnen KIR-nano is de bruikbaarheid van de BSI-benadering voor het afleiden van tijdelijke nano-referentiewaarden bediscussieerd. Als input in deze discussie is onder andere gekeken naar wat het toepassen van deze benadering oplevert (aan eventuele problemen en mogelijke uitkomsten):

#### 4.1.1 Toepassing BSI-benadering

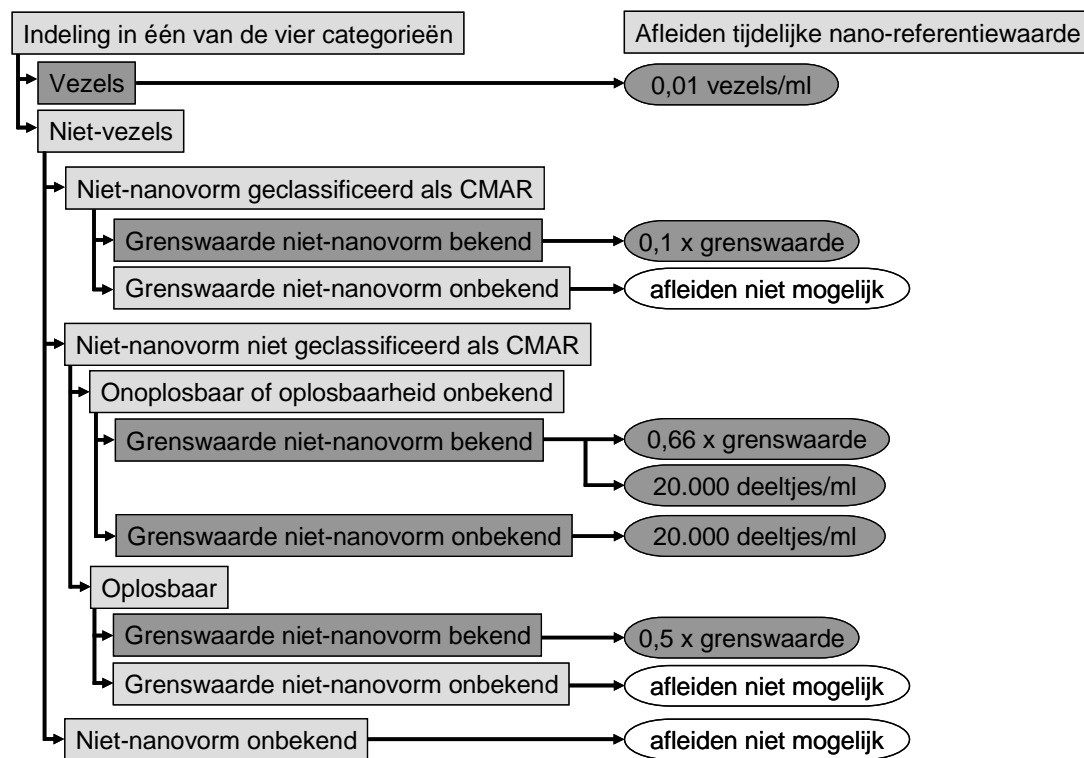
Om meer duidelijkheid te krijgen over wat de toepassing van deze benadering inhoudt en oplevert, is geprobeerd om voor de meest toegepaste nanodeeltjes tijdelijke nano-referentiewaarden af te leiden met behulp van de BSI-benadering. Voor de selectie van de meest toegepaste nanodeeltjes is uitgegaan van de door de SER (2009a) gehanteerde selectie (op basis van Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) resultaten; pagina 38 van het SER-adviesrapport); en van de resultaten van het onderzoek van Borm et al. (2008) (Tabellen 3.1 en 3.2 uit zijn onderzoeksrapport). Dit zijn nanodeeltjes van de volgende 23 materialen:

1	C <sub>60</sub> (fullerenen)	13	ZnO (zinkoxide of zinkmonoxide)
2	SWCNT (enkelwandige koolstof nanobuisjes)	14	SiO <sub>2</sub> (silica of silicon dioxide, amorf)
3	MWCNT (meerwandige koolstof nanobuisjes)	15	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (alumina of aluminiumoxide)
4	Carbon Black	16	Fe <sub>x</sub> O <sub>y</sub> (ijzeroxides)
5	Ag (zilver)	17	Sb <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (antimoon-oxide of antimoonpentoxide)
6	Fe (ijzer)	18	SnO <sub>2</sub> (tinoxide)
7	Au (goud)	19	CoO (kobaltoxide of kobaltmonoxide)
8	Pd (lood)	20	nanoklei
9	La (lanthanide)	21	polymeren
10	TiN (titaannitride of titanium nitride)	22	polystyreen
11	TiO <sub>2</sub> (titaandioxide of titaniumdioxide)	23	dendrimeren
12	CeO <sub>2</sub> (ceriumdioxide of ceriumoxide)		

Voor het toepassen van de BSI-benadering moeten verschillende stappen worden doorlopen (zie Figuur 1). In eerste instantie dienen alle 23 nanodeeltjes te worden ingedeeld in 1 van de 4 categorieën. Voor de indeling van de meest toegepaste nanodeeltjes in de juiste categorie, moet in eerste instantie worden uitgezocht welke nanodeeltjes onoplosbare vezels zijn met een hoog aspect ratio (> 3:1) en een lengte van minstens 5000 nm. Voor de nanodeeltjes die niet in deze categorie vezels vallen, moet worden bepaald of de niet-nanovorm van het nanodeeltje is geclassificeerd als kankerverwekkende, mutagene, astmagene of reproductietoxische stof (CMAR-stof). Voor de nanodeeltjes die niet in de categorie vezels of CMAR vallen, moet worden bepaald of de deeltjes oplosbaar of onoplosbaar zijn.

Vervolgens kunnen tijdelijke nano-referentiewaarden voor de nanodeeltjes worden afgeleid. Voor de nanodeeltjes die in de categorie vezels vallen wordt een tijdelijke nano-referentiewaarde van 0,01 vezels per ml gehanteerd. Voor nanodeeltjes in de overige categorieën (CMAR, oplosbare en onoplosbare nanodeeltjes) moeten de grenswaarden van de niet-nanovorm worden geïdentificeerd. De tijdelijke nano-referentiewaarden worden vervolgens berekend door de grenswaarde van de niet-nanovorm te vermenigvuldigen met de correctiefactor van de categorie waarin de nanodeeltjes vallen. Deze tijdelijke nano-referentiewaarden worden uitgedrukt in  $\text{mg}/\text{m}^3$ . Voor de onoplosbare categorie kan binnen de BSI-benadering eventueel ook voor een alternatieve benadering worden gekozen, waarbij een tijdelijke nano-referentiewaarde van 20.000 deeltjes/ml ten opzichte van de achtergrondconcentratie gehanteerd wordt.

In de onderstaande beslisboom worden de verschillende stappen in de afleiding van tijdelijke nano-referentiewaarden volgens de BSI-benadering weergegeven.



Figuur 1: Beslisboom voor het afleiden van de tijdelijke nano-referentiewaarden volgens de BSI-benadering



Voor het toepassen van de BSI-benadering voor de meest toegepaste nanodeeltjes zijn de volgende aannames gemaakt met betrekking tot de interpretatie en Nederlandse invulling van de BSI-benadering:

- Doordat vorm en afmetingen van de meest toegepaste nanodeeltjes niet gespecificeerd zijn, is niet voor alle nanodeeltjes duidelijk of (een bepaalde vorm van) het nanodeeltje in de vezelcategorie valt. Er wordt vanuit gegaan dat van de meest toegepaste nanodeeltjes alleen enkel- en meerwandige koolstof nanobuisjes in een niet-flexibele, onafbreekbare vorm met een aspect ratio groter dan 3:1 en een lengte groter dan 5000 nm voorkomen.
- Voor de andere vormen van enkel- en meerwandige koolstof nanobuisjes en voor fullerenen, polymeren en dendrimeren, kan geen niet-nanovorm geïdentificeerd worden, waardoor deze nanodeeltjes niet in één van de vier categorieën kunnen worden ingedeeld.
- In tegenstelling tot de termen ‘kankerverwekkend’, ‘mutageen’ en ‘reproductie toxisch’, is de term ‘astmageen’ niet gedefinieerd in de vigerende wetgeving voor gevaarsindeling en etikettering. Daarom wordt er vanuit gegaan dat astmagene stoffen een grote overlap vertonen met stoffen die in de vigerende Europese wetgeving geclassificeerd zijn als respiratoir sensibiliserende stoffen.
- De oplosbaarheid van de meest toegepaste nanodeeltjes is niet altijd bekend en afhankelijk van de vorm en afmeting (welke niet gespecificeerd zijn). Er wordt vanuit gegaan dat een nanodeeltje onoplosbaar is, tenzij er sterke aanwijzingen zijn dat (een bepaalde vorm van) het nanodeeltje oplosbaar is (meest conservatieve situatie voor het afleiden van een tijdelijke nano-referentiewaarde).
- Omdat voor de niet-nanovorm van sommige nanodeeltjes door het bedrijfsleven vastgestelde private grenswaarden gelden, kunnen er mogelijk verschillende tijdelijke nano-referentiewaarden voor dezelfde nanodeeltjes worden afgeleid en gecommuniceerd.
- Voor onoplosbare nanodeeltjes zou het door de BSI aangegeven alternatief van 20.000 deeltjes/ml als tijdelijke nano-referentiewaarde gehanteerd kunnen worden.

Voor slechts 5 (vormen) van de 23 meest toegepaste nanodeeltjes is het mogelijk om op basis van publieke grenswaarden tijdelijke nano-referentiewaarden af te leiden. Voor enkele andere (vormen) van de meest toegepaste nanodeeltjes zouden door het bedrijfsleven op basis van private grenswaarden tijdelijke nano-referentiewaarden kunnen worden afgeleid. Voor het grootste deel van de meest toegepaste nanodeeltjes zou het door de BSI aangegeven alternatief van 20.000 deeltjes/ml als tijdelijke nano-referentiewaarde gehanteerd kunnen worden. Voor zes (vormen van) nanodeeltjes (die oplosbaar zijn of waarvoor geen niet-nanovorm geïdentificeerd kan worden) is het niet mogelijk een tijdelijke nano-referentiewaarde af te leiden.

In de discussies binnen het deskundigenplatform en KIR-nano kwamen de meeste van de hierboven geïdentificeerde problemen naar voren. Naast de in paragraaf 3.1 besproken aandachtspunten bij het gebruik en de naamgeving, kwamen de in de volgende paragrafen beschreven aandachtspunten naar voren.

#### **4.1.2 Definitie nanomateriaal**

Voor een goede toepassing en mogelijkheid tot handhaving van tijdelijke nano-referentiewaarden moet een duidelijke definitie worden gekozen voor de nanomaterialen, zodat duidelijk is voor welke materialen tijdelijke nano-referentiewaarden afgeleid dienen te worden. De BSI geeft aan dat de door hun voorgestelde benadering toepasbaar is op nanomaterialen zoals gedefinieerd in PAS 136 (2007). In dit document wordt een nanomateriaal gedefinieerd als een materiaal met één of meer externe dimensies op nanoschaal (grootte in de range van ongeveer 1 nm tot 100 nm) of dat opgebouwd is uit elementen met één of meer dimensies op nanoschaal, waarbij primaire atomische of moleculaire structuren zijn uitgesloten. Onder deze definitie vallen behalve primaire deeltjes ook aggregaten en agglomeraten. Deze definitie geeft echter geen handvatten voor het omgaan met verdelingen van nanodeeltjes met verschillende afmetingen (zie ook onderstaande paragraaf over de definitie van de blootstellingsmaat). De benadering is niet toepasbaar op onopzettelijk geproduceerde nanodeeltjes, zoals dieseluitlaatgassen en lasrook.

#### **4.1.3 Definitie blootstellingsmaat**

De BSI-benadering drukt de tijdelijke nano-referentiewaarde voor een aantal categorieën nanomaterialen uit in  $\text{mg}/\text{m}^3$  en voor een aantal andere categorieën in aantal deeltjes/ml of vezels/ml. Er is onder wetenschappers echter veel discussie over de meetkundige eenheid die als beste in de risicobeoordeling voor nanomaterialen gebruikt kan worden. Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat voor de risicobeoordeling van nanomaterialen naast massa ook het aantal deeltjes, de deeltjesgrootte en de oppervlakte van de deeltjes van belang zijn. In de praktijk zal veelal sprake zijn van blootstelling aan een heterogene verzameling van deeltjes met verschillende grootte en oppervlakte in plaats van een verzameling uniforme deeltjes (met dezelfde grootte en oppervlakte). Om die reden is het van belang bij het meten van blootstelling de rekenkundige verdeling van de deeltjesgrootte en -oppervlakte te beschrijven. Vervolgens moet worden bepaald hoe met deze verdelingen moet worden omgegaan.

Om de tijdelijke nano-referentiewaarde hanteerbaar te maken moet net als voor conventionele stoffen (de niet-nanovorm) tevens worden bepaald waar moet worden gemeten (ademzone of ruimte werkplek) en of de specifieke tijdelijke nano-referentiewaarde een plafondwaarde (piekblootstelling), een cumulatieve waarde of een tijd-gewogen gemiddelde (van acht uur of vijftien minuten) betreft. Voor de categorieën nanomaterialen waarvoor door de BSI wordt voorgesteld om de tijdelijke nano-referentiewaarde te relateren aan een grenswaarde voor de niet-nanovorm van het nanomateriaal, ligt het voor de hand dat dezelfde blootstellingsmaat wordt gehanteerd als de grenswaarde, met andere woorden  $\text{mg}/\text{m}^3$  (meestal als een acht uur tijd-gewogen gemiddelde, soms ook een vijftien minuten tijd-gewogen gemiddelde of plafondwaarde in inademingslucht).

#### **4.1.4 Meetbaarheid**

Een aandachtspunt is dat de tijdelijke nano-referentiewaarden alleen bruikbaar zijn als het met de huidige stand van de techniek mogelijk is om concentraties van nanodeeltjes op het niveau van de tijdelijke nano-referentiewaarden te meten.

De werkgroep meetmethoden van de Subcommissie Grenswaarden Stoffen op de Werkplek (GSW) van de SER heeft voor conventionele stoffen (de niet-nanovorm) als uitgangspunt genomen dat een meetmethode valide moet zijn in het bereik van 0,1 tot 2 maal de grenswaarde (SER, 2006). Indien de BSI-benadering wordt toegepast, zullen concentraties van 0,01, 0,066, 0,1 of 0,5 maal de huidige grenswaarden gemeten moeten kunnen worden. Bovendien zijn er op dit moment geen eenvoudig te bedienen instrumenten beschikbaar die de massa van de nanofractie kunnen bepalen. Bij gebruik van het BSI-alternatief voor onoplosbare nanodeeltjes, zouden concentraties van 20.000 deeltjes/ml moeten kunnen worden onderscheiden van de achtergrondblootstelling (welke vaak hoger is dan 20.000 deeltjes/ml).

#### **4.1.5 Haalbaarheid**

Voor het afleiden van tijdelijke nano-referentiewaarden en de controle op naleving is het belangrijk om te weten of het technisch haalbaar is om de blootstelling op de werkplek tot onder het niveau van de tijdelijke nano-referentiewaarden te reduceren of te behouden. Hiervoor is informatie nodig over hoe de huidige blootstelling op de werkplek bij het toepassen van het ALARA-principe zich verhoudt tot de voorgestelde tijdelijke nano-referentiewaarden. Als blijkt dat het niveau van de tijdelijke nano-referentiewaarden veel lager is dan wat er op dit moment technisch haalbaar is, dan moet worden beoordeeld of de tijdelijke nano-referentiewaarden mogelijk te stringent zijn, of dat er (net als in het huidige grenswaarden systeem) door het bedrijf in een stappenplan moet worden aangegeven op welke wijze het maatregelen neemt om in de (naaste) toekomst wel aan deze tijdelijke nano-referentiewaarde te kunnen voldoen.

#### **4.1.6 Indeling categorieën**

De door de BSI gehanteerde indeling in categorieën is gebaseerd op de huidige kennis over de toxicologie van (asbest)vezels, (inerte) deeltjes en conventionele chemicaliën (de niet-nanovorm).

##### *Vezels*

Onoplosbare nanovezels met een hoog aspect ratio (> 3:1) en een lengte groter dan 5000 nm, vormen een aparte aandachtscategorie. Er zijn aanwijzingen dat lange rechte meerwandige koolstofbuisjes die dezelfde eigenschappen hebben als het schadelijke asbest (stijf, niet afbreekbaar, aspect ratio groter dan 3:1 en lengte groter dan 5000 nm) een vergelijkbare afwijking in het lichaam kunnen veroorzaken als asbest (een specifieke ontsteking die als het beginstadium van mesothelioma (asbestkanker) wordt beschouwd) (Poland et al., 2008). Nanovezels in deze categorie worden daarom uit voorzorg op dezelfde manier behandeld als de meest schadelijke vorm van asbest, waarbij een tijdelijke nano-referentiewaarde van 0,01 vezels/ml (gemeten met scanning of transmission electron microscopy) gehanteerd wordt. Alleen nanovezels met de genoemde afmetingen die niet flexibel en niet afbreekbaar zijn zouden in deze categorie moeten worden ingedeeld. Met deze aanpak lijken de gezondheidkundige risico's van nanomaterialen in deze categorie naar verwachting voldoende afgedekt. De asbestnormen staan momenteel echter ter discussie en moeten mogelijk naar beneden worden bijgesteld (Gezondheidsraad, 2010). Indien dit het geval is, zal ook de tijdelijke nano-referentiewaarde voor de categorie vezels naar beneden moeten worden bijgesteld. Vezels die niet aan de bovenstaande criteria voldoen, moeten op basis van hun eigenschappen worden ingedeeld in één van de andere drie categorieën.

### *CMAR*

Nanomaterialen waarvan de niet-nanovorm als kankerverwekkend, mutageen, astmageen of reprotoxisch wordt beschouwd, vormen een andere categorie. Deze gevaarsindeling van de niet-nanovorm van deze nanomaterialen is op gevaarseigenschappen gebaseerd. De gezondheidkundige grenswaarden van de niet-nanovorm van deze nanomaterialen hoeven echter niet op deze eigenschappen gebaseerd te zijn (zie ook hierna onder 'Gezondheidskundige grenswaarde als uitgangspunt'). De vraag is daarom of deze nanomaterialen anders zouden moeten worden behandeld dan de categorieën onoplosbare en oplosbare nanomaterialen. Voor het vaststellen van een gezondheidkundige grenswaarde is het kritische effect en werkingsmechanisme belangrijker dan de gevaarsindeling van een stof. Bij stoffen die reprotoxische eigenschappen hebben, is de reprotoxiciteit bijvoorbeeld zelden het kritische effect voor het vaststellen van de gezondheidkundige grenswaarde. Met betrekking tot het werkingsmechanisme van carcinogeniteit wordt bij het afleiden van gezondheidkundige grenswaarden onderscheid gemaakt tussen stoffen waarvoor een werkingsmechanisme met een drempelwaarde wordt verondersteld en stoffen waarvan wordt verondersteld dat het werkingsmechanisme geen drempelwaarde heeft. Het gebruik van de CMAR-categorie sluit daarmee niet direct aan bij de systematiek voor het afleiden van gezondheidkundige grenswaarden, zoals die in Nederland wordt toegepast. Daar staat echter tegenover dat de indeling in CMAR versus andere stoffen wel goed aansluit bij de arbeidshygiënische praktijk, waarin specifieke maatregelen worden getroffen wanneer met kankerverwekkende, mutagene, respiratoir sensibiliserende of reprotoxische stoffen wordt gewerkt.

Indien de CMAR-classificatie als uitgangspunt dient, is het van belang dat er duidelijke criteria worden vastgesteld om te bepalen welke nanomaterialen onder de CMAR-categorie vallen. Hoe gaat men bijvoorbeeld om met nanomaterialen die zelf CMAR-eigenschappen hebben, maar waarvan de niet-nanovorm niet geclassificeerd is? Daarnaast zou duidelijk moeten worden omschreven wanneer een stof als astmageen moet worden beschouwd. In tegenstelling tot de termen kankerverwekkend, mutageen en reproductie toxisch, is de term astmageen niet gedefinieerd in de vigerende wetgeving inzake gevaarsindeling en etikettering. In termen van de vigerende wetgeving kan waarschijnlijk beter over respiratoir sensibiliserende stoffen worden gesproken.

### *Onoplosbare en oplosbare nanomaterialen*

Indien nanomaterialen niet onder de vezel- of CMAR-categorie vallen, worden ze ingedeeld in de categorie onoplosbare of de categorie oplosbare nanomaterialen. Hierbij is echter niet duidelijk omschreven wat men onder onoplosbare en wat onder oplosbare nanomaterialen verstaat. Een mogelijkheid is om hiervoor de wateroplosbaarheid met dezelfde grenzen als voor conventionele stoffen (de niet-nanovorm) te hanteren ( $< 0,01$  mol/L is slecht of onoplosbaar,  $> 0,01$  mol/L is matig of goed oplosbaar). De (on)oplosbaarheid van nanomaterialen is echter lastig vast te stellen, onder andere omdat dit afhankelijk is van de grootte van het nanodeeltje en abiotische factoren, zoals bijvoorbeeld tijd en zuurgraad. Daarom zou er ook voor kunnen worden gekozen geen onderscheid tussen oplosbare en onoplosbare deeltjes te maken.

#### *Gecoate nanomaterialen*

Een belangrijke vraag is in welke categorie gecoate nanomaterialen moeten worden ingedeeld. Belangrijk omdat de coating eerder regel dan uitzondering is bij nanomaterialen. Het is op dit moment niet duidelijk of bij gecoate nanomaterialen de coating of het gecoate nanomateriaal als uitgangspunt voor de indeling dient te worden gebruikt. Voor de meeste nanomaterialen is het effect van de coating op de toxiciteit van het materiaal namelijk niet bekend. Hiervoor zijn verschillende opties:

- De coating alleen kan effecten hebben.
- De coating van het oppervlak beïnvloedt de distributie en de toxiciteit van het nanomateriaal.
- De coating heeft geen invloed op eigenschappen van het nanomateriaal.
- De coating verdwijnt na verloop van tijd van het deeltje waardoor het oude oppervlak weer werkzaam wordt.

Het is niet duidelijk hoe de BSI-benadering op gecoate deeltjes kan worden toegepast.

#### **4.1.7 Gezondheidskundige grenswaarde als uitgangspunt**

Voor zowel de CMAR-categorie als voor de categorieën onoplosbare en oplosbare nanomaterialen wordt door de BSI voorgesteld om de grenswaarde van de niet-nanovorm van het nanomateriaal met een correctiefactor te vermenigvuldigen. De aanname die hieraan ten grondslag ligt is dat nanodeeltjes bij een lagere concentratie (uitgedrukt in  $\text{mg}/\text{m}^3$ ) tot toxische effecten leiden dan grotere deeltjes van dezelfde stof omdat ze mogelijk reactiever zijn en/of een grotere biobeschikbaarheid hebben. Belangrijk is de constatering dat nanomaterialen mogelijk ook andere effecten kunnen veroorzaken dan de niet-nanovorm van deze materialen. Veel van de huidige grenswaarden zijn gebaseerd op locale effecten op de luchtwegen. Als nanomaterialen een grotere biobeschikbaarheid hebben, is het niet ondenkbaar dat dit tot andere (systemische) effecten kan leiden. Een ander aandachtspunt bij het gebruik van gezondheidskundige grenswaarden als uitgangspunt voor tijdelijke nano-referentiewaarden is dat er voor nanomaterialen waarvoor voor de niet-nanovorm van het materiaal private grenswaarden gehanteerd worden, mogelijk verschillende tijdelijke nano-referentiewaarden voor dezelfde nanomaterialen zullen worden vastgesteld en gecommuniceerd. Tot slot zijn er nanomaterialen waarvoor er geen niet-nanovorm geïdentificeerd kan worden (bijvoorbeeld fullerenen). In de toekomst zullen er waarschijnlijk alleen nog maar meer van dit soort nanomaterialen komen. Voor deze materialen kan met behulp van de BSI-benadering geen referentiewaarde worden bepaald.

#### **4.1.8 Stofspecifieke benadering**

Het is niet duidelijk of de toxiciteit van de verschillende typen nanomaterialen voornamelijk door de karakteristieken van de vorm (deeltjesgrootte, oppervlakte, aantal deeltjes) of door de chemische samenstelling wordt bepaald. De vraag is daarom of er wel stofspecifieke tijdelijke nano-referentiewaarden moeten worden afgeleid, of dat men voor een tijdelijke nano-referentiewaarde kan volstaan met één niet stofspecifieke referentiewaarde voor alle nanomaterialen. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan het koppelen van de tijdelijke nano-referentiewaarde aan de gezondheidskundige norm voor fijn stof. Dit gaat echter voorbij aan eventuele stofspecifieke toxiciteit van het nanomateriaal. Bovendien zijn er geen normen voor ultrafijn stof ( $\text{PM}_{0,1}$ , deeltjes  $< 100 \text{ nm}$ ). Er zijn alleen normen voor fijn stof ( $\text{PM}_{10}$ , deeltjes  $< 10 \mu\text{m}$ ), die zijn uitgedrukt in massa, waarbinnen de massa van ultrafijn stof deeltjes geen rol speelt. Een andere mogelijkheid is om voor een groot aantal nanomaterialen met behulp van de BSI-benadering een nano-referentiewaarde af te leiden en vervolgens de laagste waarde als generieke tijdelijke nano-referentiewaarde voor alle nanomaterialen te hanteren. Deze generieke tijdelijke nano-referentiewaarde heeft als voordeel dat hij gemakkelijk toepasbaar is. Omdat er maar één tijdelijke nano-referentiewaarde is voor alle nanomaterialen, hoeft niet te worden bepaald in welke categorie een bepaald nanomateriaal valt en welke gezondheidskundige grenswaarde als uitgangspunt zou moeten dienen voor het afleiden van een tijdelijke nano-referentiewaarde.

Naast de stofs specifieke benadering, geeft BSI ook een alternatief voor de referentiewaarden van onoplosbare nanodeeltjes. Hierbij zou het aantal nanodeeltjes ten opzichte van de achtergrond (ongeacht hun chemische samenstelling) niet boven 20.000 deeltjes/ml uit mogen komen. Dit is de ondergrens van de stedelijke verontreiniging in het Verenigd Koninkrijk (van 20.000 tot 50.000 deeltjes/ml). Voor deze pragmatische aanpak valt ook veel te zeggen. Hierbij moet echter wel worden onderzocht hoe deze grens van 20.000 deeltjes/ml zich verhoudt tot de achtergrondblootstelling op de werkplek. Deze benadering heeft als voordeel dat er momenteel voldoende meetinstrumenten beschikbaar zijn waarmee het aantal deeltjes (ongeacht chemische samenstelling) kunnen worden gemeten.

#### **4.1.9 Onderbouwing correctiefactoren**

De onderbouwing van de door BSI voorgestelde correctiefactoren voor het verschil tussen conventionele stoffen (de niet-nanovorm) en nanomaterialen is beperkt. Zo is de correctiefactor van 0,1 van de CMAR gebaseerd op de aanname dat stoffen in nanovorm waarschijnlijk een grotere biobeschikbaarheid hebben dan de niet-nanovorm. Voor de grootte van deze correctiefactor (een factor 10 verschil ten opzichte van de niet-nanovorm) wordt echter geen onderbouwing gegeven.

De correctiefactor voor onoplosbare nanomaterialen is gebaseerd op data van één stof (titaniumdioxide). BSI stelt voor onoplosbare nanomaterialen voor een correctiefactor van 0,066 te gebruiken. Dit is het verschil (een factor 15) tussen de door de NIOSH voorgestelde grenswaarden van fijn en ultrafijn (nano) titaniumdioxide, welke gebaseerd is op het verschil in oppervlakte van de betreffende deeltjes. Hierbij wordt er vanuit gegaan dat de intrinsieke activiteit van titaniumdioxide in nanovorm niet is veranderd ten opzichte van de niet-nanovorm. Dit is echter vooralsnog niet eenduidig aangetoond (bijvoorbeeld Trouillier et al., 2009; Karlsson et al., 2009; Falck et al., 2009). Opmerkelijk is verder dat TiO<sub>2</sub> als basis voor het afleiden van niet-oplosbare deeltjes van niet-CMAR-stoffen is gebruikt, terwijl de door de NIOSH voorgestelde limietwaarde voor ultrafijn TiO<sub>2</sub> gebaseerd is op een grotere zorg voor carcinogeniteit (ten opzichte van fijn TiO<sub>2</sub>).

De correctiefactor voor oplosbare nanomaterialen is 0,5. Omdat wordt aangenomen dat goed oplosbare stoffen in nanovorm waarschijnlijk geen grotere biobeschikbaarheid hebben dan de niet-nanovorm, wordt volstaan met een kleiner verschil ten opzichte van de niet-nanovorm dan bij onoplosbare nanomaterialen. Voor de grootte van deze correctiefactor (een factor 2 verschil ten opzichte van de niet-nanovorm) wordt echter weer geen onderbouwing gegeven. De vraag is of er op dit moment voldoende wetenschappelijke kennis is om tot beter onderbouwde correctiefactoren te komen. Wellicht is het voor de communicatie over het gebruik van tijdelijke nano-referentiewaarden vooralsnog ook niet wenselijk om te proberen beter onderbouwde correctiefactoren af te leiden. Een grondige onderbouwing van de correctiefactoren maakt dat het beeld zou kunnen ontstaan dat de waarden toch een gezondheidskundige onderbouwing hebben en kunnen een onterechte indruk van nauwkeurigheid geven.

#### **4.1.10 Reacties andere (internationale) deskundigen op de BSI-benadering**

Hieronder worden verschillende reacties op de BSI-benadering omschreven, die op internet en in wetenschappelijke tijdschriften zijn gepubliceerd. Deze reacties geven de mening van de betreffende auteurs weer en niet die van KIR nano of het deskundigenplatform.

Andrew Maynard (2009) heeft in zijn reactie op de BSI-benadering gekeken naar de validiteit en bruikbaarheid van de door BSI voorgestelde benchmark exposure levels. Hij concludeerde dat de benchmark exposure levels zeker niet perfect zijn, maar dat ze een goed uitgangspunt vormen.

Om in onderzoekslaboratoria en andere werkplekken waar nanodeeltjes gegenereerd en gebruikt worden effectieve maatregelen voor de beperking van blootstelling aan nanomaterialen te kunnen nemen, zijn richtwaarden voor blootstelling op de werkplek essentieel. Bij gebrek aan meer informatie, lijkt de BSI-benadering een redelijk voorstel voor pragmatische richtwaarden te vormen. De BSI-benadering laat daarbij voldoende ruimte voor aanpassing van de waardes onder specifieke omstandigheden, afhankelijk van de beschikbare informatie. Met andere woorden, de benchmark exposure levels zijn niet bindend, maar geven een duidelijk uitgangspunt voor de ontwikkeling van relevante richtwaarden voor blootstelling. Als er dus informatie beschikbaar is, waaruit blijkt dat de benchmark exposure levels te strikt of niet meetbaar zijn voor een specifiek nanomateriaal, moet degene die de benchmark exposure level vaststelt beoordelen of deze waarden hierop moeten worden aangepast. De benchmark exposure levels zijn geen vervangers van blootstellingslimieten voor de werkplek en nemen de noodzaak voor doelgericht onderzoek naar de ontwikkeling van wetenschappelijk onderbouwde limieten niet weg. Echter, totdat er wetenschappelijk onderbouwde limieten zijn ontwikkeld, kunnen de benchmark exposure levels van de BSI volgens Maynard een essentiële rol hebben in de ondersteuning van de ontwikkeling van veilige en succesvolle nanotechnologieën.

Murashov en Howard (2009), schreven een reactie in Nature Nanotechnology, waarin ze de zorg uitspraken voor de mogelijke gevolgen als de door BSI voorgestelde richtwaarden zouden worden overgenomen in een ISO standaard. Dit zou kunnen leiden tot beheersmaatregelen en restricties op de productie en het gebruik van nanomaterialen, vergelijkbaar met de asbestregelgeving die in de twintigste eeuw leidde tot restricties op de import en het gebruik van asbest. Deze beheersmaatregelen voor nanomaterialen zouden worden voorgesteld zonder dat er bewezen is dat nanomaterialen significante risico's met zich meebrengen (Murashov en Howard, 2009). In de correspondentie met Hatto die hierop volgde werd onder andere de status van het BSI-document (en de daarin voorgestelde richtwaarden) benadrukt. Het document is geen officiële standaard en de voorgestelde richtwaarden zijn enkel bedoeld zijn als pragmatische richtwaarden. Ondanks dat deze richtwaarden gebaseerd zijn op de aanname dat de toxiciteit van nanodeeltjes groter is dan die van grotere deeltjes van dezelfde stof, wordt in het document aangegeven dat deze aanname niet voor alle nanodeeltjes zal gelden en vooral is ingegeven door het 'voorzorgsprincipe'. Ook wordt duidelijk aangegeven dat er geen grondige en gezondheidskundige onderbouwing voor de richtwaarden is en dat ze daarom niet als veilige blootstellingslimieten voor de werkplek mogen worden beschouwd (Hatto, 2009).

Het Duitse 'Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung' (IFA, tot 1 januari 2010 bekend onder de naam 'Berufsgenossenschaftlichen Institut in St. Augustin' (BGIA)) heeft criteria opgesteld voor het meten van de effectiviteit van beschermende maatregelen om blootstelling aan nanodeeltjes op de werkplek te reduceren (IFA, datum onbekend). In dit document gaat IFA ondermeer in op de door BSI voorgestelde benchmark exposure levels. Een punt van kritiek van IFA is dat bij de door BSI voorgestelde benchmark exposure levels geen deeltjesgrootte(verdeling) is genoemd.

IFA laat vervolgens zien hoe het aantal deeltjes bij een massa concentratie van  $0,1 \text{ mg/m}^3$  afhankelijk is van de dichtheid en grootte van de nanodeeltjes. Bij een dichtheid van  $1050 \text{ kg/m}^3$  en een deeltjesgrootte van  $20 \text{ nm}$  bevat  $0,1 \text{ mg/m}^3$   $22.736.420$  deeltjes/ $\text{cm}^3$  lucht. Bij een dichtheid van  $10490 \text{ kg/m}^3$  en een deeltjesgrootte van  $200 \text{ nm}$  bevat  $0,1 \text{ mg/m}^3$  daarentegen slechts  $2276$  deeltjes/ $\text{cm}^3$  lucht. Oftewel, een bereik van 1 orde grootte in zowel de grootte van de deeltjes (van  $20$  tot  $200 \text{ nm}$ ) als de dichtheid (van circa  $1000$  tot  $10.500 \text{ kg/m}^3$ ) resulteert in een bereik van 5 orde groottes in het aantal deeltjes per volume lucht. Geen van de huidige meetinstrumenten is volgens IFA in staat om over een dergelijk bereik deeltjesaantallen te meten. IFA concludeert op basis van deze exercitie dat zowel de deeltjesgrootte als de dichtheid van de nanodeeltjes als criteria voor indeling van nanodeeltjes voor het afleiden van benchmark exposure levels gebruikt dienen te worden (zie verder paragraaf 4.2).

#### 4.1.11 Conclusie BSI-benadering

Het deskundigenplatform en KIR-nano zijn van mening dat de BSI-benadering niet direct toepasbaar is voor het afleiden van tijdelijke nano-referentiewaarden. Het is met de huidige stand van de wetenschap niet mogelijk de validiteit van alle aannames te bepalen. Er zijn aanwijzingen dat sommige aannames mogelijk niet valide zijn. Een voorbeeld hiervan is de impliciete aanname dat de intrinsieke activiteit van titaniumdioxide in nanovorm niet veranderd ten opzichte van de niet-nanovorm. Dit is vooralsnog niet eenduidig aangetoond (bijvoorbeeld Trouillier et al., 2009; Karlsson et al., 2009; Falck et al., 2009), doen vermoeden dat deze aanname mogelijk niet valide is. De BSI-benadering geeft de stand van de wetenschap weer op dit terrein in die zin dat de bestaande kennis is benut, maar eveneens dat er nog veel hiaten in onze kennis over de effecten van nanomaterialen zijn.

Er zijn veel kanttekeningen bij de BSI-benadering geplaatst. De belangrijkste hiervan zijn:

- Voor een aantal categorieën nanomaterialen wordt  $\text{mg/m}^3$  als blootstellingsmaat gebruikt, terwijl uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat voor de risicobeoordeling van nanomaterialen naast massa ook het aantal deeltjes, de deeltjesgrootte en de oppervlakte van de deeltjes van belang zijn.
- Het is niet eenvoudig en voor sommige categorieën misschien niet mogelijk om met de beschikbare meetinstrumenten en -methoden de door de BSI voorgestelde benchmark exposure levels te meten.
- De categorie CMAR sluit niet aan bij de systematiek van afleiding van grenswaarden in Nederland, aangezien grenswaarden gebaseerd zijn op het meest kritische effect (het schadelijke effect dat bij de laagste concentratie wordt waargenomen), terwijl de CMAR-categorie gebaseerd is op gevaarsindeling (de mogelijkheid van stoffen om kankerverwekkende, mutagene, astmagene en reprotoxische effecten te veroorzaken, ongeacht concentratie).
- Het is onduidelijk hoe de BSI-benadering moet worden toegepast op gecoate deeltjes.
- Door als uitgangspunt gebruik te maken van gezondheidskundige grenswaarden, kan de mogelijkheid dat nanomaterialen ook andere effecten dan de niet-nanovorm kunnen veroorzaken uit het oog worden verloren. Bovendien is onduidelijk hoe nano-referentiewaarden moeten worden bepaald voor nanomaterialen waarvoor geen niet-nanovorm van het materiaal geïdentificeerd kan worden.
- Het gebruik van een stofspecifieke nano-referentiewaardenbenadering gaat er van uit dat de toxiciteit van nanodeeltjes voornamelijk door hun chemische samenstelling wordt bepaald, terwijl er ook aanwijzingen zijn dat de fysieke eigenschappen van de deeltjes hier een belangrijke rol in kunnen spelen.
- De onderbouwing voor de door de BSI voorgestelde correctiefactoren voor veronderstelde verschillen tussen conventionele stoffen (de niet-nanovorm) en nanomaterialen is beperkt.



De deskundigen zijn desalniettemin van mening dat er op korte termijn een handreiking aan werkgevers moet worden gegeven. Als dit niet gebeurt, wordt er impliciet geaccepteerd dat de huidige grenswaarden voor conventionele stoffen (de niet-nanovorm) ook voor nanomaterialen gelden en afdoende zijn, terwijl de toxiciteit van nanodeeltjes mogelijk groter is dan die van grotere deeltjes (de niet-nanovorm) van dezelfde stof. Tijdelijke nano-referentiewaarden zouden hierbij als pragmatische richtwaarden kunnen worden gebruikt, totdat het mogelijk is om gezondheidskundige grenswaarden voor nanomaterialen vast te stellen.

## 4.2 Wat is de mening van de deskundigen over andere gepubliceerde methoden voor het afleiden van nano-referentiewaarden? Zijn de aannames valide en geeft deze methode de stand van de wetenschap weer op dit terrein?

Met behulp van een korte zoekactie in de wetenschappelijke literatuur- en op internet is naar andere gepubliceerde methoden voor het afleiden van nano-referentiewaarden gezocht. Zowel binnen het deskundigenplatform als binnen KIR-nano is vervolgens de bruikbaarheid van deze methode(n) bediscussieerd.

### 4.2.1 Andere gepubliceerde methoden

Het Duitse ‘Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung’ (IFA) heeft als reactie op de BSI-benadering een alternatieve benadering voorgesteld. Het IFA is een onderzoeksinstituut dat de Duitse Sociale Ongevallenverzekeringinstituten en organisaties ondersteunt bij wetenschappelijke en technische problemen op het gebied van veiligheid en gezondheidsbescherming op het werk. Het voorstel van IFA moet als suggestie voor het bedrijfsleven en overheden worden gezien. Voor zover bekend zijn er geen reacties op dit voorstel op internet en in wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd.

Er zijn, voor zover bekend, geen andere geschikte methoden voor het afleiden van tijdelijke nano-referentiewaarden (of vergelijkbare richtwaarden) gepubliceerd. Wel zijn er inmiddels publicaties verschenen waarin OELs (Occupational Exposure Limits) of DNELs (Derived No Effect Levels) voor specifieke nanodeeltjes (zoals titaniumdioxide, CNT, fullerenen en zilver) worden afgeleid of voorgesteld (NIOSH, 2005; Pauluhn, 2010; Kobayashi et al., 2009; Shinohara et al., 2009; Hanai et al., 2009; ENRHES, 2009). Deze OELs en DNELs zijn gebaseerd op toxicologische studies met de betreffende nanodeeltjes. De onderliggende data en de afleiding van deze OELs en DNELs zijn voor deze exercitie niet beoordeeld, aangezien dit buiten de onderhavige adviesvraag valt. Als de onderliggende data voldoende zijn voor het afleiden van een gezondheidskundige grenswaarde van deze specifieke nanodeeltjes, verdient de afleiding van specifieke gezondheidkundige grenswaarden de voorkeur.

#### 4.2.2 Voorstel IFA

Op basis van de in paragraaf 4.1.10 beschreven exercitie, stelt de IFA voor om zowel de deeltjesgrootte als de dichtheid van de nanodeeltjes als criteria voor het afleiden van benchmark exposure levels te gebruiken. Op basis van ervaringen met metingen en de detectielimieten van de huidige meetmethoden komt IFA tot de volgende aanbevelingen voor benchmark exposure limits (een andere term voor waarden die vergelijkbaar zijn met de door de BSI gedefinieerde benchmark exposure levels):

Tabel 2: Voorstel IFA voor het indelen van nanomaterialen in categorieën en het afleiden van benchmark exposure limits

Categorie	Omschrijving categorie	Voorstel benchmark exposure limits (BELs)
A	metalen, metaal oxiden en andere biopersistente granulaire nanomaterialen met een dichtheid > 6000 kg/m <sup>3</sup> en deeltjesgrootte in de 1 tot 100 nm range	20.000 deeltjes/cm <sup>3</sup> *
B	biopersistente granulaire nanomaterialen met een dichtheid < 6000 kg/m <sup>3</sup> en deeltjesgrootte in de 1 tot 100 nm range	40.000 deeltjes/cm <sup>3</sup> *
C	Koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten	10 000 vezels/m <sup>3</sup> (gebaseerd op de blootstellingrisicoratio van asbest**)

\* 8-uur Tijd Gewogen Gemiddelde (TGG) toename ten opzichte van de achtergrond

\*\* Gemeten met fasecontrastmicroscopie. NB: in Nederland is de huidige grenswaarde 10.000 vezels/m<sup>3</sup> uitgedrukt in metingen met FaseContrastMicroscopie (FCM); en 20.000 vezels/m<sup>3</sup> uitgedrukt in metingen met TEM.

IFA geeft aan dat er nog de nodige discussie moet worden gevoerd over hoe met deeltjes, agglomeraten en aggregaten van > 100 nm moet worden omgegaan. Voor ultrafijne vloeibare deeltjes (zoals vetten, koolwaterstoffen, siloxanen) stelt IFA voor om de bestaande werkplek limiet te hanteren (gebaseerd op een afwezigheid van effecten van vaste deeltjes).

De door IFA voorgestelde benchmark exposure limits zijn erop gericht om de blootstelling te minimaliseren conform de huidige stand van de wetenschap en zijn niet toxicologisch onderbouwd. Gezondheidsrisico's voor werknemers kunnen bij deze niveaus van blootstelling niet worden uitgesloten. Daarom mogen deze benchmark exposure limits onder geen enkele omstandigheid worden verward met gezondheidskundige blootstellingslimieten voor de werkplek.

#### 4.2.3 Aandachtspunten

Een aantal van de in paragraaf 4.1 geïdentificeerde aandachtspunten bij de BSI-benadering, worden in het voorstel van IFA beter benaderd.

#### *Definitie nanomateriaal*

Wat betreft de definitie van nanomaterialen wordt er door IFA onderscheid gemaakt tussen deeltjes met een afmeting in de 1-100 nm range en deeltjes, agglomeraten en aggregaten met een afmeting boven de 100 nm. Voor biopersistente kleine deeltjes (1-100 nm) stelt IFA benchmark exposure limits van 20.000 of 40.000 deeltjes/cm<sup>3</sup> boven de achtergrondconcentratie voor. IFA geeft geen concrete aanbeveling over hoe met grotere deeltjes moet worden omgegaan. Voor categorie C (koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten) wordt door IFA geen afmetingen gespecificeerd. Net als bij de BSI-benadering geeft het IFA-voorstel geen handvatten voor het omgaan met verdelingen van nanodeeltjes met verschillende afmetingen.

#### *Definitie blootstellingsmaat*

Als blootstellingsmaat gebruikt IFA het aantal vezels/cm<sup>3</sup> of deeltjes/cm<sup>3</sup> (met een specifieke deeltjesgrootte(range) en dichtheid), behalve voor de ultrafijne vloeibare deeltjes welke op eenzelfde manier als hun niet-nanovorm worden behandeld (en in mg/m<sup>3</sup> worden uitgedrukt). Hiermee wordt beter ingegaan op het feit dat een bepaalde dosis uitgedrukt in mg/m<sup>3</sup> veel meer deeltjes bevat als het om deeltjes met een lage dichtheid gaat dan als het om deeltjes met een hoge dichtheid gaat. Er bestaat echter onder wetenschappers nog geen consensus of de toxiciteit primair door het aantal deeltjes wordt bepaald of door de oppervlakte of massa van de deeltjes.

#### *Meetbaarheid en haalbaarheid*

Wat betreft meetbaarheid, heeft IFA haar ervaringen met metingen en de detectielimieten van de huidige meetmethoden gebruikt in haar aanbevelingen. Door de deeltjesgrootte en dichtheid van de nanodeeltjes als classificatiecriteria mee te nemen, blijven de door IFA voorgestelde tijdelijke nano-referentiewaarden uitgedrukt in aantallen deeltjes binnen een range die met de huidige beschikbare meetinstrumenten kan worden gemeten. Voor biopersistente nanomaterialen (categorie A en B) moeten concentraties van 20.000 of 40.000 deeltjes/cm<sup>3</sup> boven de achtergrondconcentratie kunnen worden gemeten. De meetbaarheid wordt hiermee door het IFA-voorstel beter meegenomen dan door de BSI-benadering, waarbij voor verschillende categorieën de dosis in mg/m<sup>3</sup> wordt uitgedrukt. Echter, net als bij het BSI-alternatief voor onoplosbare nanodeeltjes, zal het mogelijk lastig zijn om concentraties van 20.000 of 40.000 deeltjes/cm<sup>3</sup> te onderscheiden van de achtergrondblootstelling (welke veelal hoger is dan 20.000 deeltjes/cm<sup>3</sup>). In veel gevallen zal het moeilijk zijn om de achtergrondblootstelling te bepalen, omdat bij verschillende onderdelen van het productieproces zowel synthetische als niet-synthetische nanodeeltjes kunnen vrijkomen. Hierbij is het van belang om een goede meetstrategie met herhaalde metingen op te zetten, die erop gericht is dit onderscheid te kunnen maken. Het is van belang om naast een 8-uur tijdgewogen gemiddelde toename, ook te kijken naar de eventuele (piek)blootstelling tijdens handelingen waar een verhoogde blootstelling kan worden verwacht. Wat betreft de haalbaarheid, zal net als voor de BSI-benadering ook voor het IFA-voorstel informatie nodig zijn over hoe de huidige blootstelling op de werkplek bij het toepassen van het ALARA-principe zich verhoudt tot de voorgestelde tijdelijke nano-referentiewaarden.

#### *Indeling categorieën*

De door IFA gekozen categorie-indeling van nanomaterialen is gebaseerd op biopersistentie, deeltjesgrootte en dichtheid, met een uitzondering voor koolstof nanobuisjes die mogelijk asbestachtige effecten kunnen veroorzaken. Dit zijn eigenschappen waarvan bekend is dat deze van invloed kunnen zijn op de toxiciteit van nanomaterialen. Voor de indeling van een nanomateriaal in de juiste categorie is het niet nodig om de niet-nanovorm van het nanomateriaal te identificeren. Wel dient informatie over de biopersistentie, deeltjesgrootte en dichtheid van de nanodeeltjes aanwezig te zijn. De dichtheid van solide deeltjes is gelijk aan de dichtheid van de stof waaruit het betreffende nanodeeltje is opgebouwd. Dit geldt niet voor gecoate deeltjes en niet-solide deeltjes (zoals koolstof nanobuisjes of poreuze

nanomaterialen). De dichtheid van deze deeltjes is waarschijnlijk lastiger te achterhalen. Echter, als de dichtheid van een gecoat deeltje bekend is, kan het IFA-voorstel (in tegenstelling tot de BSI-benadering) eenvoudig op het gecoat nanodeeltje worden toegepast. Voor de keuze van het afkappunt van een dichtheid groter of kleiner dan  $6000 \text{ kg/m}^3$  wordt door IFA geen onderbouwing gegeven. Daarnaast is niet aangegeven hoe biopersistentie kan worden vastgesteld of uitgesloten. Bij het ontbreken van informatie over de biopersistentie van een nanomateriaal zou er daarom vanuit moeten worden gegaan dat het nanomateriaal biopersistent is. Hierin verschilt het IFA-voorstel overigens niet veel van de BSI-benadering. Waar in het IFA-voorstel onderscheid moet worden gemaakt tussen biopersistente en niet-biopersistente vloeibare deeltjes (zoals vetten, koolwaterstoffen, siloxanen), moet in de BSI-benadering onderscheid gemaakt worden tussen oplosbare en onoplosbare nanodeeltjes. In categorie C (koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten) zijn in het IFA-voorstel alleen koolstof nanobuisjes opgenomen. Andere vezels worden hierin niet meegenomen.

#### *Gezondheidskundige grenswaarde als uitgangspunt en stofspecifieke benadering*

IFA gebruikt stofspecifieke gezondheidskundige grenswaarden niet als uitgangspunt, maar stelt een meer generieke benadering voor, waarbij per categorie één benchmark exposure limit wordt gehanteerd (van  $10.000 \text{ vezels/m}^3$ ,  $20.000 \text{ deeltjes/cm}^3$ , of  $40.000 \text{ deeltjes/cm}^3$ ). Alleen voor ultrafijne vloeibare deeltjes (zoals vetten, koolwaterstoffen, siloxanen) wordt door IFA voorgesteld de huidige gezondheidskundige grenswaarden te gebruiken.

#### *Onderbouwing hoogte benchmark exposure limits*

De hoogte van het benchmark exposure limit voor deeltjes met een hoge dichtheid (categorie A) komt overeen met het door de BSI voorgestelde alternatief voor onoplosbare nanodeeltjes van  $20.000 \text{ deeltjes/cm}^3$  (de waarde die bij het toepassen van de BSI-benadering voor het grootste deel van de meest toegepaste nanodeeltjes als tijdelijke nano-referentiewaarde gehanteerd kan worden). Door het benchmark exposure limit voor deeltjes met een lage dichtheid (categorie B) twee keer zo hoog te stellen ( $40.000 \text{ deeltjes/cm}^3$ ) als dat van deeltjes met een hoge dichtheid ( $20.000 \text{ deeltjes/cm}^3$ ) zouden de tijdelijke nano-referentiewaarden met de huidige meetinstrumenten moeten kunnen worden gemeten. De hoogte van het benchmark exposure limit voor categorie C (koolstofbuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten) is gebaseerd op de blootstellingrisicoratio van asbest. Het IFA-voorstel gebruikt hiermee minder arbitraire waarden dan de door de BSI voorgestelde correctiefactoren voor verschillen tussen conventionele stoffen (de niet-nanovorm) en nanomaterialen.

#### **4.2.4 Vergelijking met voor specifieke nanodeeltjes voorgestelde OELs en DNELs**

Vanwege gebrek aan wetenschappelijke kennis is het niet mogelijk te bepalen of blootstelling onder de door de IFA voorgestelde waarden ook daadwerkelijk beschermt tegen ongewenste gezondheidseffecten bij werknemers. Om een idee te krijgen hoe conservatief de door de IFA voorgestelde waarden zijn, worden in Tabel 3 de voor een aantal specifieke nanodeeltjes voorgestelde 'Occupational Exposure Limits' (OELs) en 'Derived No Effect Levels' (DNELs) (omgerekend van  $\mu\text{g/m}^3$  naar aantallen deeltjes/cm<sup>3</sup>) vergeleken met de door de IFA voorgestelde waarden.

Tabel 3: Vergelijking voorgestelde OELs en DNELs met door IFA voorgestelde benchmark exposure limits (BEL)

Nano-deeltje	Voorgestelde BEL		Voorgestelde OEL of DNEL			
	deeltjes /cm <sup>3*</sup>	argumentatie categorie BEL	referentie	karakterisatie nanodeeltje	µg/m <sup>3</sup>	Deeltjes /cm <sup>3**</sup>
TiO <sub>2</sub>	20.000	metaal oxide	NIOSH, 2005	10-100 nm, ρ = 4,24 g/cm <sup>3</sup>	100	4,5 x 10 <sup>4</sup> - 4,5 x 10 <sup>7</sup>
			Hanai et al., 2009	P25: 21 nm, 2 mg = 0,15 m <sup>2</sup>	1200	6,5 x 10 <sup>7</sup>
			ENRHES, 2009	21 nm, ρ = 4,24 g/cm <sup>3</sup>	17	8,3 x 10 <sup>5</sup>
MWCNT	0,01	asbestachtige effecten niet uitgesloten***	Kobayashi et al., 2009	30 x 1000 nm, 0,37 mg = 0,03 m <sup>2</sup>	210	1,8 x 10 <sup>5</sup>
			Pauluhn, 2010	Baytubes: 10 x 200-10 x 300 nm, ρ = 0,1~0,3 g/cm <sup>3</sup>	50	7,1 x 10 <sup>6</sup> - 3,2 x 10 <sup>7</sup>
			ENRHES, 2009	10 x 5000-20 x 15000 nm, ρ = 0,1 g/cm <sup>3</sup>	201 (short t)	4,3 x 10 <sup>5</sup> - 5,1 x 10 <sup>6</sup>
					34 (chron)	7,1 x 10 <sup>4</sup> - 8,5 x 10 <sup>5</sup>
					4 (short t)	8,5 x 10 <sup>3</sup> - 1,0 x 10 <sup>5</sup>
0,67 (chron)	1,4 x 10 <sup>3</sup> - 1,7 x 10 <sup>5</sup>					
fullerenen	40.000	biopersistent, < 100nm, ρ=1,65 g/cm <sup>3</sup>	Shinohara et al., 2009	0,12 mg = 4,1x10 <sup>10</sup> deeltjes	800	2,7 x 10 <sup>5</sup>
			ENRHES, 2009	55 nm, ρ = 1,72 g/cm <sup>3</sup>	44 (short t)	2,9 x 10 <sup>5</sup>
					0,27 (chron)	1,8 x 10 <sup>3</sup>
zilver	20.000	metaal	ENRHES, 2009	18-19 nm	0,33	4,0 x 10 <sup>3</sup>
					0,098	1,2 x 10 <sup>3</sup>
					0,67	7,0 x 10 <sup>3</sup>

\* 8-uur Tijd Gewogen Gemiddelde (TGG) toename ten opzichte van de achtergrond, met uitzondering van koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten, de BELs voor deze nanodeeltjes worden in vezels/cm<sup>3</sup> uitgedrukt.

\*\* Indien niet gegeven, berekend op basis van de geometrische relaties tussen oppervlakte, inhoud en massa van de deeltjes. De cursieve DNELs (in deeltjes/cm<sup>3</sup>) zijn lager dan de door IFA voorgestelde BELs

\*\*\* Omdat de onderliggende data niet geëvalueerd zijn, wordt er van uit gegaan dat asbestachtige effecten voor de verschillende koolstof nanobuisjes niet zijn uitgesloten.

De door de IFA voorgestelde Benchmark Exposure Limits (BELs) zijn in alle gevallen lager (conservatiever) dan de voorgestelde stofspecifieke OELs. De door de IFA voorgestelde BELs zijn in sommige gevallen lager (conservatiever) en in andere gevallen hoger (minder conservatief) dan de voorgestelde stofspecifieke DNELs. De vraag is daarom of het IFA-voorstel conservatief genoeg is. Tijdelijke nano-referentiewaarden zouden enigszins conservatief moeten zijn, willen zij bruikbaar zijn als pragmatische richtlijnen waaraan blootstelling op de werkplek gerelateerd kan worden (totdat er voldoende gegevens beschikbaar zijn voor het afleiden van gezondheidskundige grenswaarden). Over het algemeen zijn DNELs conservatiever dan OELs, omdat bij het afleiden van DNELs doorgaans grotere onzekerheidsfactoren worden gebruikt. Een nadere analyse van de onderliggende data en de afleiding van deze OELs en DNELs is echter noodzakelijk om de geconstateerde verschillen te kunnen interpreteren. Gelet op bovenstaande analyse is het van belang dat werkgevers, ook bij blootstelling onder de nano-referentiewaarde, ernaar streven de blootstelling aan nanomaterialen zo laag mogelijk te

houden (het ALARA -principe (As Low As Reasonably Achievable)). Als de onderliggende data voldoende zijn voor het afleiden van een gezondheidskundige grenswaarde van deze specifieke nanodeeltjes, verdient de afleiding van specifieke gezondheidskundige grenswaarden de voorkeur. Daarnaast is het belangrijk regelmatig te evalueren of nieuwe gegevens over (specifieke) nanomaterialen aanleiding geven voor het aanpassen van de generiek geformuleerde nano-referentiewaarden.

#### 4.2.5 Conclusie andere methoden

IFA heeft als reactie op de BSI-benadering een alternatieve benadering voorgesteld. Voor zover bekend zijn er geen andere geschikte methoden gepubliceerd voor het afleiden van tijdelijke nano-referentiewaarden (of vergelijkbare richtwaarden).

Een aantal in paragraaf 4.1 geïdentificeerde aandachtspunten bij de BSI-benadering, worden in het IFA-voorstel beter benaderd:

- Door als blootstellingsmaat het aantal deeltjes/cm<sup>3</sup> te gebruiken in combinatie met een specifieke deeltjesgrootte(range) en dichtheid, wordt door IFA rekening gehouden met het feit dat een bepaalde dosis uitgedrukt in mg/m<sup>3</sup> veel meer deeltjes bevat als het om deeltjes met een lage dichtheid gaat dan als het om deeltjes met een hoge dichtheid gaat.
- De door IFA voorgestelde waarden zijn uitgedrukt in aantallen deeltjes (20.000 of 40.000 deeltjes/cm<sup>3</sup>) en blijven binnen een range die met de huidige beschikbare meetinstrumenten kan worden gemeten.
- Voor de indeling van een nanomateriaal in de juiste categorie is het niet nodig om de niet-nanovorm van het nanomateriaal te identificeren.
- Het IFA-voorstel is eenvoudig toepasbaar op gecoate nanodeeltjes, als de dichtheid van deze deeltjes bekend is.
- Met uitzondering van koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten en niet-synthetische ultrafijne vloeibare deeltjes, wordt in het IFA-voorstel geen gebruik gemaakt van de huidige (stofs specifieke) gezondheidskundige grenswaarden. In tegenstelling tot de BSI, stelt IFA een eenvoudig toepasbare, meer generieke benadering voor, waarbij per categorie één benchmark exposure limit wordt gehanteerd (van 10.000 vezels/m<sup>3</sup>, 20.000 deeltjes/cm<sup>3</sup>, of 40.000 deeltjes/cm<sup>3</sup>).
- Door de hoogte van de benchmark exposure limits te baseren op:
  - a. het door de BSI voorgestelde alternatief voor onoplosbare nanodeeltjes (20.000 deeltjes/cm<sup>3</sup>),
  - b. een correctiefactor voor een lage dichtheid en
  - c. de blootstellingrisicoratio van asbest,

gebruikt IFA minder arbitraire waarden dan de door de BSI voorgestelde correctiefactoren voor verschillen tussen conventionele stoffen (de niet-nanovorm) en nanomaterialen.

Het deskundigenplatform en KIR-nano zijn daarom van mening dat het IFA-voorstel de voorkeur verdient boven de BSI-benadering en direct in Nederland kan worden toegepast. Een aantal aandachtspunten, zoals hoe er moet worden omgegaan met deeltjes, aggregaten en agglomeraten met een afmeting > 100 nm, kunnen in een later stadium worden opgepakt. Het IFA-voorstel geeft net als de BSI-benadering de stand van de wetenschap weer op dit terrein in die zin dat de bestaande kennis is benut, maar eveneens dat er nog veel hiaten in onze kennis over de effecten van nanomaterialen zijn. Wanneer er voldoende gegevens voor het afleiden van een gezondheidkundige grenswaarde van een specifiek nanomateriaal beschikbaar zijn, verdient de afleiding van specifieke gezondheidkundige grenswaarden de voorkeur. Daarnaast is het belangrijk regelmatig te evalueren of nieuwe gegevens over (specifieke) nanomaterialen aanleiding geven voor het aanpassen van de generiek geformuleerde nano-referentiewaarden.

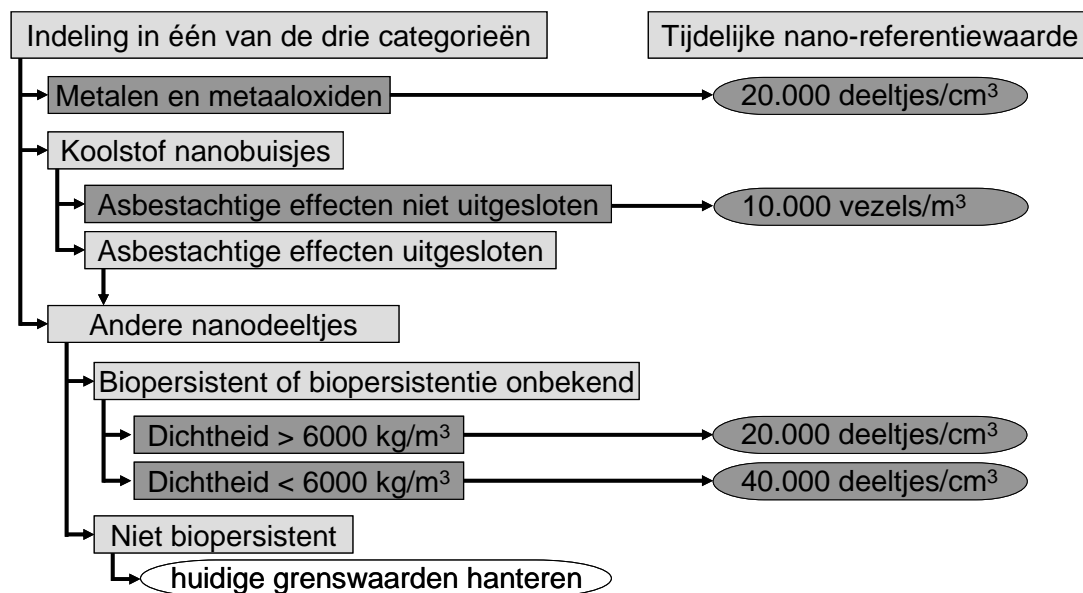




## 5 Nano-referentiewaarden volgens het IFA voorstel

### 5.1 Indien een gepubliceerde methode door de deskundigen toepasbaar wordt geacht voor het afleiden van nano-referentiewaarden, welke nano-referentiewaarden levert het toepassen van deze methode voor de meest toegepaste nanodeeltjes dan op?

Voor het toepassen van het IFA-voorstel op de meest toegepaste nanodeeltjes moeten de 23 verschillende nanodeeltjes (zie paragraaf 4.1.1) worden ingedeeld in één van de drie categorieën (zie Figuur 2). Koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet kunnen worden uitgesloten, vallen in categorie C. Metalen en metaaloxiden vallen in categorie A. Voor de andere nanodeeltjes met een deeltjesgrootte < 100 nm moet de biopersistentie worden bepaald. Voor nanodeeltjes die niet biopersistent zijn (ultrafijne vloeibare deeltjes, zoals vetten, koolwaterstoffen en siloxanen) kunnen beschikbare grenswaarden gehanteerd worden. Biopersistente nanodeeltjes en nanodeeltjes waarvoor de biopersistentie onbekend is, worden afhankelijk van hun dichtheid ingedeeld in categorie A (dichtheid > 6000 kg/m<sup>3</sup>) of B (dichtheid < 6000 kg/m<sup>3</sup>). In de onderstaande beslisboom worden de verschillende stappen in de afleiding van tijdelijke nano-referentiewaarden volgens het IFA-voorstel weergegeven.



Figuur 2: Beslisboom voor het afleiden van de tijdelijke nano-referentiewaarden volgens het IFA-voorstel

De biopersistentie van de meest toegepaste nanodeeltjes is vaak onbekend. Er wordt vanuit gegaan dat een nanodeeltje biopersistent is, tenzij er sterke aanwijzingen zijn dat (een bepaalde vorm van) het nanodeeltje niet biopersistent is (meest conservatieve situatie voor het afleiden van een tijdelijke nano-referentiewaarde). In Tabel 4 is het IFA-voorstel toegepast op de 23 meest toegepaste nanodeeltjes (zie paragraaf 4.1.1) door deze in één van de drie categorieën in te delen.

Tabel 4: Tijdelijke nano-referentiewaarden bij toepassing van het IFA-voorstel op de meest toegepaste nanodeeltjes

Nanodeeltje	Argumentatie categorie			Categorie	Tijdelijke nano-referentiewaarden (deeltjes/cm <sup>3</sup> )*
	dichtheid (kg/m <sup>3</sup> )	biopersistentie	deeltjes-grootte		
C <sub>60</sub>	1650	biopersistent	< 100 nm	B	40.000
SWCNT	asbestachtige effecten niet uitgesloten			C	0,01
	< 6000	biopersistent	< 100 nm	B	40.000
MWCNT	asbestachtige effecten niet uitgesloten			C	0,01
	110-1350	biopersistent	< 100 nm	B	40.000
Carbon Black	100-1850	biopersistent	< 100 nm	B	40.000
Ag (zilver)	metaal			A	20.000
Fe (ijzer)	metaal			A	20.000
Au (goud)	metaal			A	20.000
Pd (lood)	metaal			A	20.000
La (lanthanide)	6700	biopersistent	< 100 nm	A	20.000
TiN (titaannitride)	5400	biopersistent	< 100 nm	B	40.000
TiO <sub>2</sub> (titaandioxide)	metaal oxide			A	20.000
CeO <sub>2</sub> (ceriumoxide)	metaal oxide			A	20.000
ZnO (zinkoxide)	metaal oxide			A	20.000
SiO <sub>2</sub> (silica, amorf)	2200-2650	biopersistent	< 100 nm	A	20.000
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (alumina)	metaal oxide			A	20.000
Fe <sub>x</sub> O <sub>y</sub> (ijzeroxides)	metaal oxide			A	20.000
Sb <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (antimoon-oxide)	3780	biopersistent	< 100 nm	B	40.000
SnO <sub>2</sub> (tinoxide)	metaal oxide			A	20.000
CoO (kobaltoxide)	metaal oxide			A	20.000
nanoklei	1073-1826	biopersistent	< 100 nm	A	20.000
polymeren	< 6000	biopersistent	< 100 nm	B	40.000
polystyreen	1050	biopersistent	< 100 nm	B	40.000
dendrimeren	< 6000	biopersistent	< 100 nm	B	40.000

\* 8-uur Tijd Gewogen Gemiddelde (TGG) toename ten opzichte van de achtergrond, met uitzondering van koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten, de tijdelijke nano-referentiewaarde voor deze nanodeeltjes wordt in vezels/cm<sup>3</sup> uitgedrukt.

De tijdelijke nano-referentiewaarden in Tabel 4 zijn enkel bedoeld als pragmatische richtwaarden en mogen niet als veilige blootstellingslimieten voor de werkplek worden beschouwd. In de praktijk moeten werkgevers altijd proberen de blootstelling aan nanomaterialen zo laag mogelijk te houden (ALARA-principe), ook als dat betekent dat de blootstelling veel lager is dan de tijdelijke nano-referentiewaarde. Wanneer er voldoende gegevens voor het afleiden van een gezondheidskundige grenswaarde van een specifiek nanomateriaal beschikbaar zijn, verdient de afleiding van specifieke gezondheidskundige grenswaarden de voorkeur. Daarnaast is het belangrijk regelmatig te evalueren of nieuwe gegevens over (specifieke) nanomaterialen aanleiding geven voor het aanpassen van de generiek geformuleerde nano-referentiewaarden.

## 6 Conclusies

De minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid heeft KIR-nano verzocht zich over het afleiden van nano-referentiewaarden te buigen en hierbij het deskundigenplatform Arbo te betrekken. Met de term ‘nano-referentiewaarde’ wordt een in de praktijk bruikbare waarde voor blootstelling bedoeld, die geen wetenschappelijk afgeleide gezondheidskundige waarde is en ook niet als zodanig mag worden gehanteerd. In het verzoek van 3 september 2009 wordt naar de mening van de deskundigen over deze materie gevraagd in de vorm van een aantal deelvragen.

### **Is het concept nano-referentiewaarde voor werkgevers in de praktijk bruikbaar voor bescherming van de gezondheid van werknemers?**

De bruikbaarheid van het concept nano-referentiewaarden wordt in beginsel positief beoordeeld, aangezien nano-referentiewaarden kunnen bijdragen aan een verlaging van de blootstelling van werknemers aan nanomaterialen. Nano-referentiewaarden kunnen als tijdelijke pragmatische richtwaarden worden gebruikt, in afwachting van de vaststelling van specifieke gezondheidskundige grenswaarden voor nanomaterialen. Hierbij is het belangrijk dat duidelijk is en ook helder wordt gecommuniceerd dat nano-referentiewaarden geen gezondheidskundige grenswaarden zijn en niet als veilige blootstellingslimieten voor de werkplek moeten worden gezien. Om te benadrukken dat deze waarden een tijdelijk karakter kennen wordt voorgesteld om de term ‘tijdelijke nano-referentiewaarde’ te hanteren. In de praktijk moeten werkgevers altijd proberen de blootstelling aan nanomaterialen zo laag mogelijk te houden (ALARA-principe), ook als dat betekent dat de blootstelling veel lager is dan de tijdelijke nano-referentiewaarde.

### **Zo ja, wat is de mening van de deskundigen over de methode waarmee NIOSH en BSI nano-referentiewaarden hebben afgeleid? Zijn de aannames valide en geeft deze methode de stand van de wetenschap weer op dit terrein?**

Omdat de NIOSH-methode een integraal onderdeel van de BSI-methode uitmaakt, wordt in dit rapport alleen over de BSI-benadering gesproken.

Het deskundigenplatform Arbo en KIR-nano zijn van mening dat de BSI-benadering niet direct toepasbaar is voor het afleiden van tijdelijke nano-referentiewaarden. Het is met de huidige kennis niet mogelijk de validiteit van alle aannames te bepalen. Er zijn echter aanwijzingen dat sommige aannames mogelijk niet valide zijn. De BSI-benadering geeft de stand van de wetenschap weer op dit terrein in die zin dat de bestaande kennis is benut, maar eveneens dat er nog veel hiaten in onze kennis over de effecten van nanomaterialen zijn.

De belangrijkste kanttekeningen bij de BSI-benadering zijn:

- Het gebruik van  $\text{mg}/\text{m}^3$  als blootstellingsmaat, terwijl naast massa ook het aantal deeltjes, de deeltjesgrootte en de oppervlakte van de deeltjes van belang kunnen zijn.
- Het is niet eenvoudig (en in sommige gevallen misschien niet mogelijk) om met de beschikbare meetinstrumenten en -methoden de door de BSI voorgestelde benchmark exposure levels te meten.
- De categorie CMAR sluit niet aan bij de systematiek van afleiding van grenswaarden in Nederland, aangezien grenswaarden gebaseerd zijn op het meest kritische effect en niet op gevaarsindeling.
- Het is onduidelijk hoe de BSI-benadering moet worden toegepast op gecoate deeltjes.
- Door gebruik te maken van gezondheidskundige grenswaarden, kan de mogelijkheid op andere effecten dan waargenomen bij de niet-nanovorm uit het oog worden verloren. Bovendien is onduidelijk hoe nano-referentiewaarden moeten worden bepaald voor nanomaterialen waarvoor geen niet-nanovorm van het materiaal geïdentificeerd kan worden.
- Het gebruik van een stofspecifieke nano-referentiewaardenbenadering gaat er van uit dat de toxiciteit van nanodeeltjes voornamelijk door hun chemische samenstelling wordt bepaald, terwijl de fysieke eigenschappen van de deeltjes hier ook een belangrijke rol in kunnen spelen.
- De onderbouwing voor de door de BSI voorgestelde correctiefactoren voor veronderstelde verschillen tussen conventionele stoffen (de niet-nanovorm) en nanomaterialen is beperkt.

De deskundigen zijn desalniettemin van mening dat er op korte termijn een handreiking aan werkgevers moet worden gegeven. Als dit niet gebeurt, wordt er impliciet geaccepteerd dat de huidige grenswaarden voor conventionele stoffen (de niet-nanovorm) ook voor nanomaterialen gelden en afdoende zijn, terwijl de toxiciteit van nanodeeltjes mogelijk groter is dan die van grotere deeltjes (de niet-nanovorm) van dezelfde stof. Tijdelijke nano-referentiewaarden zouden hierbij als pragmatische richtwaarden kunnen worden gebruikt, totdat het mogelijk is om gezondheidskundige grenswaarden voor nanomaterialen vast te stellen.

#### **Zo nee, zijn er andere methoden gepubliceerd die hier wel aan voldoen?**

IFA heeft als reactie op de BSI-benadering een alternatieve benadering voorgesteld. Voor zover bekend zijn er geen andere geschikte methoden gepubliceerd voor het afleiden van tijdelijke nano-referentiewaarden (of vergelijkbare richtwaarden).

Het IFA-voorstel kent een aantal voordelen ten opzichte van de BSI-benadering. Om te beginnen zijn de door IFA voorgestelde waarden uitgedrukt in een relevante meetbare blootstellingsmaat (aantal deeltjes/ $\text{cm}^3$ ). Daarnaast maakt de IFA gebruik van een eenvoudig toepasbare generieke benadering, die ook op gecoate deeltjes kan worden toegepast en waarbij het niet nodig is de niet-nanovorm van het nanomateriaal te identificeren. Het deskundigenplatform en KIR-nano zijn daarom van mening dat het IFA-voorstel de voorkeur verdient boven de BSI-benadering en direct in Nederland kan worden toegepast. Een aantal aandachtspunten, zoals hoe er moet worden omgegaan met deeltjes, aggregaten en agglomeraten met een afmeting  $> 100$  nm, kunnen in een later stadium worden opgepakt. Het IFA-voorstel geeft net als de BSI-benadering de stand van de wetenschap weer op dit terrein in die zin dat de bestaande kennis is benut, maar eveneens dat er nog veel hiaten in onze kennis over de effecten van nanomaterialen zijn. Daarnaast is het belangrijk regelmatig te evalueren of nieuwe gegevens over (specifieke) nanomaterialen aanleiding geven voor het aanpassen van de generiek geformuleerde nano-referentiewaarden.

**Welke nano-referentiewaarden levert het toepassen van het IFA-voorstel op de meest toegepaste nanodeeltjes op?**

Wanneer het IFA-voorstel wordt toegepast op de 23 meest toegepaste nanodeeltjes (zie paragraaf 4.1.1), levert dit afhankelijk van het type nanodeeltje een tijdelijke nano-referentiewaarden op van

- 20.000 deeltjes/cm<sup>3</sup> voor Ag, Fe, Au, Pb, La, TiO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub>, ZnO, SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>x</sub>O<sub>y</sub>, SnO<sub>2</sub>, CoO en nanoklei;
- 40.000 deeltjes/cm<sup>3</sup> voor C<sub>60</sub>, carbon black, TiN, Sb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, polymeren, polystyreen, dendrimeren en koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten zijn uitgesloten; en
- 0,01 vezels/cm<sup>3</sup> voor koolstof nanobuisjes waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten.

De tijdelijke nano-referentiewaarden in Tabel 4 zijn enkel bedoeld als pragmatische richtwaarden en mogen niet als veilige blootstellingslimieten voor de werkplek worden beschouwd. In de praktijk moeten werkgevers altijd proberen de blootstelling aan nanomaterialen zo laag mogelijk te houden (ALARA-principe), ook als dat betekent dat de blootstelling veel lager is dan de tijdelijke nano-referentiewaarde. Wanneer er voldoende gegevens voor het afleiden van een gezondheidkundige grenswaarde van een specifiek nanomateriaal beschikbaar zijn, verdient de afleiding van specifieke gezondheidkundige grenswaarden de voorkeur.



## **Dankwoord**

Wij danken de volgende deskundigen van het deskundigenplatform Arbo en KIR-nano voor hun bijdrage aan de discussie:

Peter Bos (RIVM),  
Paul Borm (Hogeschool Zuyd),  
Flemming Cassee (RIVM),  
Pieter van Broekhuizen (IVAM),  
Dick Brouwer (TNO),  
Birgit van Duuren-Stuurman (TNO),  
Betty Hakkert (RIVM),  
Paul Janssen (RIVM),  
Marcel van Raaij (RIVM),  
Andreas Schmidt-Ott (TU-Delft),  
Dick Sijm (RIVM),  
Erik Tielemans (TNO),  
Roel Vermeulen (IRAS),  
Marieke op de Weegh (TNO) en  
Maaïke van Zijverden (RIVM).





## Literatuur

Borm, P., R. Houba en F. Linker (2008) Omgaan met nanodeeltjes op de werkvloer: Survey naar goede praktijken in omgaan met nanomaterialen in de Nederlandse industrie en kennisinstellingen. Hogeschool Zuyd, Heerlen. Beschikbaar op: [http://www.arboportaal.nl/downloads/Omgaan%20met%20nanomaterialen-final%20version11%2007%2008.pdf/at\\_download/file](http://www.arboportaal.nl/downloads/Omgaan%20met%20nanomaterialen-final%20version11%2007%2008.pdf/at_download/file) (voor het laatst geraadpleegd op 3 november 2009).

BSI (2007) Nanotechnologies - Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials, PD 6699-2-2007. British Standards Institution, Londen. Beschikbaar op: <http://www.bsigroup.com/en/sectorsandservices/Forms/PD-6699-2/Download-PD6699-2-2007/> (gedownload op 4 september 2009).

ENRHES (2009) Engineered Nanoparticles: Review of Health and Environmental Safety. <http://nmi.jrc.ec.europa.eu/documents/pdf/ENRHES%20Review.pdf>

Falck, G.C.M., H.K. Lindberg, S. Suhonen, M. Vippola, E. Vanhala, J. Catalán, K. Savolainen en Norppa (2009) Genotoxic effects of nanosized and fine TiO<sub>2</sub>. Human & Experimental Toxicology; 28: 339-352.

Gezondheidsraad (2010) Asbest: Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling. Publicatienr. 2010/10. Gezondheidsraad, Den Haag: Beschikbaar op: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201010ASBEST.pdf> (voor het laatst geraadpleegd op 17 juni 2010).

Hanai, S., N. Kabayashi, M. Ema, I. Ogura, M. Gamo en J. Nakanishi (2009) Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials; Titanium Dioxide. [http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano\\_rad.html?ml\\_lang=en](http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano_rad.html?ml_lang=en)

Hatto, P. (2009) International standards for risk management in nanotechnology. Nature Nanotechnology; 4: 205.

IFA (datum onbekend). Criteria for assessment of the effectiveness of protective measures. Beschikbaar op: <http://www.dguv.de/ifa/en/fac/nanopartikel/beurteilungsmassstaebe/index.jsp> (voor het laatst geraadpleegd op 17 juni 2010).

Karlsson, H.L., J. Gustafsson, P. Cronholm en L. Möller (2009) Size-dependent toxicity of metal oxide particles: A comparison between nano- and micrometer size. Toxicology Letters; 188: 112-118.

Kobayashi, N., I. Ogura, M. Gamo, A. Kishimoto en J. Nakanishi (2009) Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials; Carbon Nanotubes. [http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano\\_rad.html?ml\\_lang=en](http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano_rad.html?ml_lang=en)

Maynard, A.D. (2009) BSI PD 6699-2:2007 - Nanotechnologies – Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials. Comments on suggested benchmark exposure levels Beschikbaar op: <http://2020science.files.wordpress.com/2008/12/nanoparticle-benchmark-exposure-levels.pdf> (voor het laatst geraadpleegd op 4 juni 2010).

Murashov, V. en J. Howard J. (2009) The US must help set international standards for nanotechnology. *Nature Nanotechnology*; 3: 635 – 636.

NIOSH (2005) Evaluation of health hazard and recommendations for occupational exposure to titanium dioxide. NIOSH Current Intelligence Bulletin: Draft document for public review and comment, Cincinnati, OH : National Institute for Occupational Safety and Health, 22 november 2005. Beschikbaar op: <http://www.cdc.gov/niosh/review/public/TiO2/pdfs/TIO2Draft.pdf> (voor het laatst geraadpleegd op 3 november 2009).

PAS 136 (2007) Terminology for nanomaterials. BSI. ICS 01.040.71; 71.100.99. Beschikbaar op: <http://www.bsigroup.com/en/sectorsandservices/Forms/PAS-136/Download-PAS-136/> (voor het laatst geraadpleegd op: 4 juni 2010).

Pauluhn, J.(2010) Multi-walled carbon nanotubes (Baytubes®): Approach for derivation of Occupational Exposure Limit. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*; 57: 78-89.

Poland, C.A., R. Duffin, I. Kinloch, A. Maynard, W.A.H. Wallace, A. Seaton, V. Stone, S. Brown, W. MacNee en K. Donaldson (2008) Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat. Nanotechnol.*; 3 (7): 423-8.

Roach, S.A. en S.M. Rappaport (1990) But they are not thresholds: a critical analysis of the documentation of Threshold Limit Values.(Abstract) *Am. J. Ind. Med.*; 17(6): 727-53.

SER (2006) Classificatie validatie-niveau meetmethoden t.b.v. advies aan de SER Subcommissie MAC-waarden (versie 30-03-2006). Werkgroep Meetmethoden. Beschikbaar op: <http://www.ser.nl/~media/Files/Internet/Grenswaarden/Classificatie300306.ashx> (voor het laatst geraadpleegd op 10 juni 2010).

SER (2009a) Veilig omgaan met nanodeeltjes op de werkplek. Advies van de Commissie Arbeidsomstandigheden. Sociaal Economische Raad, Den Haag. Beschikbaar op: [http://www.ser.nl/~media/DB\\_Advies/2000\\_2009/2009/b27741.ashx](http://www.ser.nl/~media/DB_Advies/2000_2009/2009/b27741.ashx) (voor het laatst geraadpleegd op 3 november 2009).

SER (2009b) Databank Grenswaarden Stoffen op de Werkplek (GSW). Beschikbaar op: <http://www.ser.nl/nl/taken/adviserende/grenswaarden.aspx> (laatste wijziging: 9 november 2009, voor het laatst geraadpleegd op 4 februari 2010).

Shinohara, N., M. Gamo en J. Nakanishi (2009) Risk assessment of manufactured nanomaterials; Fullerene (C<sub>60</sub>). [http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano\\_rad.html?ml\\_lang=en](http://www.aist-riss.jp/main/modules/product/nano_rad.html?ml_lang=en)

Trouillier, B., R. Releine, A. Westbrook, P. Solaimani en R.H. Schiestl (2009). Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. *Cancer Res*; 69(22): 8784-8789.

Tweede Kamer der Staten Generaal (2009) Motie 29338. Wetenschapsbudget 2004, nr. 87. Gewijzigde motie van de leden Gesthuizen en Besselink ter vervanging van die gedrukt onder nr. 81. Voorgesteld 2 juli 2009. Beschikbaar op: <http://www.ser.nl/nl/publicaties/parlementaire%20informatie/2009/~media/Files/Internet/PIPDF/58016000/PI5890.ashx> (voor het laatst geraadpleegd op 3 november 2009).